

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Industrial

Ampliación del simulado y control automático del
crecimiento tumoral

Autor: Andrés Hernández Rivera

Tutor: Ascensión Zafra Cabeza

Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2021



Trabajo Fin de Máster
Máster Universitario en Ingeniería Industrial

Ampliación del simulado y control automático del crecimiento tumoral

Autor:
Andrés Hernández Rivera

Tutor:
Ascensión Zafra Cabeza
Profesor titular

Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla
Sevilla, 2021

Trabajo Fin de Máster: Ampliación del simulado y control automático del crecimiento tumoral

Autor: Andrés Hernández Rivera

Tutor: Ascensión Zafra Cabeza

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2021

El Secretario del Tribunal

AGRADECIMIENTOS

Quisiera aprovechar este espacio para agradecerle a mis padres su apoyo durante mi etapa estudiando el Máster en Ingeniería Industrial. La realización de estos estudios se dio durante una época complicada, tanto por la pandemia como por circunstancias personales; sin embargo, gracias a su apoyo ya llega a su fin.

Por otro lado, quisiera agradecerle a Ascensión, mi tutora de TFG y de este TFM, su ayuda durante la realización de ambos proyectos, y por su consejo en la búsqueda de nuevos horizontes profesionales y de investigación.

Por último, muchas gracias a mis amistades cercanas por acompañarme también durante esta etapa.

Andrés Hernández Rivera

El objetivo de este proyecto ha sido continuar el trabajo realizado en el Trabajo fin de Grado del alumno: “Simulado y control automático del crecimiento tumoral”, a través del desarrollo de un nuevo modelo matemático que permita realizar un estudio más realista y completo acerca de los beneficios y el potencial de este campo de investigación.

El uso de nuevos medicamentos como los Antiangiogénicos, combinados con un enfoque matemático (y no puramente empírico) de la quimioterapia, podrá permitir mejorar la eficiencia del tratamiento, reducir los efectos secundarios que pudiera provocar y aumentar la tasa de supervivencia.

ABSTRACT

This Project main objective has been to continue and expand the student's work in his bachelor's thesis: "Simulation and automatic control of tumoral growth". This has been achieved by developing a new mathematical model, that allows for a more in depth and realistic study of the benefits and potential of this line of research.

The use of new drugs like antiangiogenics, combined with a mathematical approach (not purely an empirical one) of the chemotherapy, may improve the efficiency of the treatment, reduce its side effects, and enlarge the survival rate.

AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE	xiii
Índice de Tablas	xv
Índice de Figuras	xvii
Notación	xx
1 Introducción	1
1.1. <i>Introducción a la enfermedad y estrategias actuales de tratamiento</i>	1
2 Construcción del modelo matemático	3
2.1. <i>Introducción al modelo</i>	3
2.1.1 Crecimiento tumoral	3
2.1.2 Farmacocinética de la quimioterapia	7
2.1.3 Evolución de los linfocitos	11
2.1.4 Farmacocinética de los antiangiogénicos	13
2.1.5 Modelado de las células endoteliales	14
2.1.6 Modelado de las células sanas	21
2.2. <i>Proceso de construcción del modelo y comparativa final</i>	24
3 Validación del modelo (Montecarlo)	28
3.1. <i>Montecarlo I: Tiempo entre dosis de quimioterapia</i>	29
3.2. <i>Montecarlo II: Dosis de quimioterapia</i>	30
3.3. <i>Montecarlo III: Dosis de antiangiogénicos</i>	31
3.4. <i>Montecarlo IV: Tamaño (sangre) del paciente</i>	32
4 Control Predictivo (MPC)	33
5 Conclusiones	40
Anexo I: Código de Análisis de Montecarlo	41
Bibliografía	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1: Parámetros de las ecuaciones de crecimiento tumoral	4
Tabla 2-2: Constantes del modelo de farmacocinética de la quimioterapia.	7
Tabla 2-3: Parámetros del modelo de la evolución de los linfocitos.	11
Tabla 2-4: Parámetros de la farmacocinética de los antiangiogénicos.	13
Tabla 2-5: Parámetros del modelo de la evolución de las células endoteliales.	15
Tabla 2-6: Parámetros del modelo de células sanas.	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1-1: Células T de linfoma en nódulos linfáticos por William R. Geddie	1
Ilustración 2-1: Ciclo de división celular contemplado en el modelo	3
Ilustración 2-2: Código de MATLAB® del crecimiento tumoral	5
Ilustración 2-3: Esquema de Simulink (MATLAB®) del crecimiento tumoral	6
Ilustración 2-4: Crecimiento tumoral sin quimioterapia ni antiangiogénicos.	6
Ilustración 2-5: Código de MATLAB® que implementa la farmacocinética de la quimioterapia.	8
Ilustración 2-6: Esquema de Simulink (MATLAB®) de la farmacocinética de la quimioterapia.	8
Ilustración 2-7: Evolución del tamaño del tumor (N).	9
Ilustración 2-8: Dosis de tamoxifeno aplicada (u).	9
Ilustración 2-9: Evolución de las concentraciones de TM y HTM.	10
Ilustración 2-10: Evolución de los estados de división celular de las células cancerígenas.	10
Ilustración 2-11: Código de MATLAB® que implementa la evolución de los linfocitos.	12
Ilustración 2-12: Esquema de Simulink (MATLAB®) del modelo de los linfocitos.	12
Ilustración 2-13: Evolución de los linfocitos para el tratamiento del apartado 2.1.2 (C).	12
Ilustración 2-14: Código de la farmacocinética de los antiangiogénicos.	14
Ilustración 2-15: Esquema en Simulink (MATLAB®) de la farmacocinética de los antiangiogénicos.	14
Ilustración 2-16: Código de la evolución de las células endoteliales.	15
Ilustración 2-17: Esquema en Simulink (MATLAB®) de la evolución de las células endoteliales.	15
Ilustración 2-18: Evolución del tumor con 75μg de quimioterapia sin antiangiogénicos (N).	16
Ilustración 2-19: Evolución del tumor con 75μg de quimioterapia con antiangiogénicos (N).	16
Ilustración 2-20: Dosis de quimioterapia para ambos casos (u).	17
Ilustración 2-21: Evolución de los linfocitos para ambos casos (C).	17
Ilustración 2-22: Farmacocinética de la quimioterapia para ambos casos.	18
Ilustración 2-23: Evolución de los estados de división celular (caso sin antiangiogénicos).	18
Ilustración 2-24: Evolución de los estados de división celular (caso con antiangiogénicos).	19
Ilustración 2-25: Evolución de las células endoteliales sin antiangiogénicos (Xe).	19
Ilustración 2-26: Dosis de antiangiogénicos administrada (uw).	20
Ilustración 2-27: Evolución de las células endoteliales con antiangiogénicos (Xe).	20
Ilustración 2-28: Código de implementación del modelo de células sanas.	22
Ilustración 2-29: Esquema de Simulink (MATLAB®) de las células sanas.	23
Ilustración 2-30: Evolución de las células sanas, quimio bisemanal sin antiangiogénicos (Xn).	23
Ilustración 2-31: Evolución de las células sanas, quimio bisemanal con antiangiogénicos (Xn).	24
Ilustración 2-32: Esquema completo de Simulink (MATLAB®) del modelo matemático.	25
Ilustración 2-33: Comparativa de la evolución del tamaño del tumor (N). Libre y con antiangiogénicos.	26

Ilustración 2-34: Dosis de antiangiogénicos (u) aplicados en ambos casos (libre y con antiangiogénicos).	26
Ilustración 2-35: Evolución de las células endoteliales (Xe). Libre y con antiangiogénicos.	27
Ilustración 3-1: Esquema de Simulink (MATLAB®) para las simulaciones de Montecarlo.	28
Ilustración 3-2: Simulación de Montecarlo I. Tiempo entre dosis de quimioterapia.	29
Ilustración 3-3: Simulación de Montecarlo II. Dosis de TM variable, equiespaciada temporalmente.	30
Ilustración 3-4: Simulación de Montecarlo III. Dosis variable de antiangiogénicos.	31
Ilustración 3-5: Simulación de Montecarlo IV. Volemia variable.	32
Ilustración 4-1: Esquema de Simulink (MATLAB®) del MPC I.	33
Ilustración 4-2: Esquema de Simulink (MATLAB®) del MPC II.	34
Ilustración 4-3: Evolución temporal del tamaño del tumor (N).	35
Ilustración 4-4: Evolución temporal del tamaño del tumor (modelo sencillo y sin antiangiogénicos).	35
Ilustración 4-5: Evolución de los estados de división celular.	36
Ilustración 4-6: Dosis de quimioterapia administrada (u).	36
Ilustración 4-7: Estados de la farmacocinética de la quimioterapia administrada.	37
Ilustración 4-8: Evolución de los linfocitos (C).	37
Ilustración 4-9: Dosis de antiangiogénicos administrada (uw).	38
Ilustración 4-10: Evolución de las células endoteliales (Xe).	38
Ilustración 4-11: Evolución temporal de las células endoteliales (Xn).	39

NOTACIÓN

TM: Tamoxifeno

HTM: 4-Hidroxitamoxifeno

CLs: Linfocitos

Xe: Células endoteliales.

MPC: Model Predictive Control (Control Predictivo).

Xg: Volumen de células en estado de crecimiento.

Xs: Volumen de células en estado de síntesis de ADN.

Xm: Volumen de células que se encuentran realizando la mitosis.

1 INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción a la enfermedad y estrategias actuales de tratamiento

El cáncer se trata actualmente de una de las enfermedades con mayor número de casos en el mundo. En el año 2018, exclusivamente, hubo 18,1 millones de casos nuevos mundialmente de esta patología. Según distintas proyecciones, se espera que este número aumente a 29,5 millones para el año 2040^[1]. Este hecho hace imperativa la necesidad de aumentar la investigación de nuevos métodos de prevención y tratamiento, que consigan no solo aumentar la tasa de supervivencia, sino también reducir al máximo posible los efectos secundarios que los tratamientos actuales acarrearán.

Esta enfermedad consiste en la aparición de células en ciertos órganos o tejidos, que comienzan a dividirse de forma incontrolada. Dichas células se agrupan en una masa de tejido sin función y que puede comenzar a alterar el funcionamiento natural de los sistemas sanos vecinos, pudiendo llegar, en las últimas fases de la enfermedad, a provocar fallos multiorgánicos. Esta patología, en caso de no ser tratada de forma adecuada, acabaría provocando la muerte de la persona.

El tratamiento actual está basado en gran medida en la aplicación de quimioterapia (además de la radioterapia y la cirugía). El paciente es administrado con una serie de fármacos que provocan muerte celular. En concreto, estos fármacos consiguen la muerte celular durante la mitosis (que supone la última fase de su división). Debido a que esta enfermedad se basa en la presencia de un número de células que se dividen de forma incontrolada, estos medicamentos atacarán en mayor medida a las células cancerígenas. Sin embargo, este proceso no se logra sin daño colateral, pues este tratamiento no es selectivo. Los fármacos también provocan la muerte de células sanas del organismo, lo que en ciertos casos podrían dejar al paciente muy débil, o incluso vulnerable a enfermedades que en otras condiciones no supondrían riesgo alguno.

La filosofía actual del tratamiento no se distingue demasiado de la que se aplicaba una o dos décadas atrás. El paciente es administrado una dosis constante de medicamento, siendo las dosis temporalmente equiespaciadas. Este enfoque empírico no consigue, sin embargo, optimizar la administración del medicamento. Se trata de una estrategia que además es reactiva, en el sentido de que los distintos parámetros del proceso (cantidad de dosis o tiempo entre dosis) solo se modifican en función de la evolución que tenga la enfermedad y de la experiencia y conocimientos que tengan el profesional sanitario que lleve el caso.

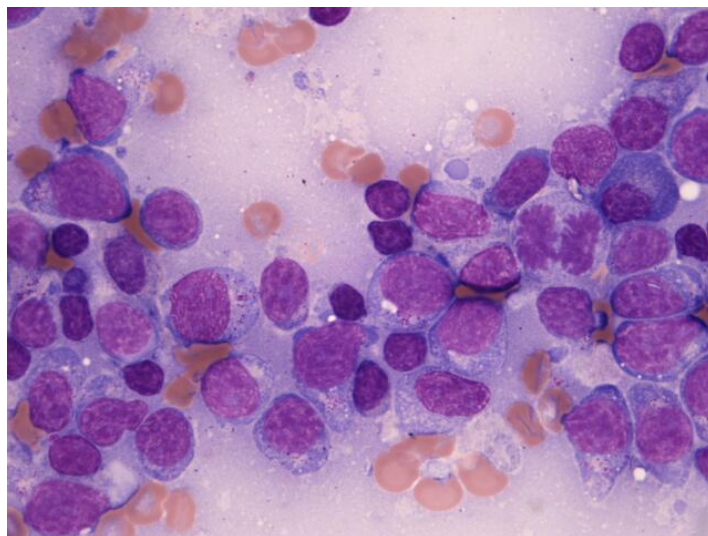


Ilustración 1-1: Células T de linfoma en nódulos linfáticos por William R. Geddie

Uno de los parámetros que mejor permiten modelar los efectos secundarios del tratamiento es la evolución temporal de diferentes células del sistema inmunológico, como pueden ser linfocitos, basófilos o neutrófilos. En el presente proyecto se han tomado la concentración del primer tipo de células de cara a estimar este aspecto. La concentración natural de este tipo de células se encuentra en el rango de 2000 unidades el mm^3 de sangre del paciente. Dicha concentración no debería bajar de las 800 unidades por mm^3 , para asegurar que la persona no sufre complicaciones derivadas de un sistema inmunológico demasiado debilitado.

Por otro lado, en la actualidad han aparecido una serie de nuevos fármacos que permiten ser utilizados en combinación a la quimioterapia. Uno que ha conseguido grandes resultados han sido los conocidos como antiangiogénicos. La formación de nuevos vasos sanguíneos se produce por un proceso conocido como angiogénesis. Este mecanismo permite la formación de nuevos conductos que permitan llevar sangre con oxígeno y nutrientes a las distintas partes del organismo. Este proceso está controlado por señales químicas que lo favorecen o inhiben. Cuando un tumor se encuentra creciendo, empieza a necesitar una cantidad cada vez mayor de nutrientes y oxígeno, para el crecimiento exponencial de células que está ocurriendo en su interior. Este es el motivo por el que dicho tumor requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos que permitan alimentarlo. Es en este momento donde el uso de los antiangiogénicos es especialmente útil. Estos fármacos impiden que se construyan nuevos capilares, provocando escasez de nutrientes y oxígeno en las células tumorales. El uso de este fármaco exclusivamente no consigue reducir el tamaño del tumor (ni siquiera conseguiría que este dejara de crecer), sin embargo, su uso podría llegar a conseguir que la evolución del cáncer pasara de un crecimiento exponencial a uno de tipo lineal.

Es importante destacar que este tipo de medicamento requiere de una administración cautelosa. Ello se debe a que pueden acarrear diferentes efectos secundarios como podrían ser hemorragias, presión arterial alta, formación de coágulos en las arterias o síndrome reversible de leucoencefalopatía^[2].

El uso de antiangiogénicos suele realizarse en combinación con la quimioterapia. El uso combinado de ambas estrategias consigue disminuir los efectos secundarios experimentados por el paciente y conseguir un aumento de la eficacia del tratamiento.

Por último, regresando a las ventajas del modelado matemático del tratamiento del cáncer, es importante destacar la posibilidad del desarrollo de una administración de los fármacos personalizada. Distintos factores como la edad, sexo, tipo de cáncer desarrollado, fase en la que se encuentra, factores genético y ambientes, etc., podrían ayudar a determinar cuál sería la evolución más probable de la enfermedad y cuál podría ser el tratamiento óptimo para dicha persona. Generalmente, las dosis óptimas administradas a dos pacientes diferentes serían cantidades similares, pero no iguales. El uso de un tratamiento personalizado es otra de las estrategias en la búsqueda de un proceso lo más eficiente posible y con el menor número (e intensidad) de efectos secundarios.

El objetivo de este trabajo será desarrollar un modelo matemático completo que permita simular el crecimiento tumoral, la interacción entre el tumor y los fármacos aplicados al paciente (se estudiarán el efecto de la quimioterapia, en concreto del tamoxifeno, y de los antiangiogénicos) y la aplicación de técnicas avanzadas de control, como el control predictivo, que permitan optimizar el tratamiento. De esta forma se busca que este sea lo más efectivo posible, es decir, que consiga la mayor reducción del tamaño del tumor posible, y que, además, tenga el menor número posible de efectos secundarios adversos para la salud del paciente. Cabe destacar que el modelo matemático desarrollado será para un ratón común, de forma que todos los parámetros serán acordes a dicho mamífero (como un volumen total de sangre de 8.592 mL). Como fue mencionado anteriormente, otra bondad de esta técnica sería el desarrollo de modelos personalizados, de forma que las conclusiones obtenidas en este estudio serían extrapolables a seres humanos mediante el cálculo de las constantes correspondientes que gobiernan dicho modelo.

2 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO

2.1. Introducción al modelo

El modelo matemático utilizado combinará distintos aspectos del crecimiento tumoral, el efecto de la quimioterapia y de los antiangiogénicos. El modelo nace de la combinación de diferentes ecuaciones de distintos estudios, de forma que se llega a sistema más completo y preciso.

A continuación, se irán mostrando los distintos aspectos que se tienen en cuenta en el modelo utilizado, además de presentar las ecuaciones utilizadas y los parámetros que gobiernan su comportamiento.

2.1.1 Crecimiento tumoral

El modelo distingue tres estados en el ciclo de división celular: X_g , X_s y X_m . Siendo X_g el volumen de células en estado de crecimiento, X_s el volumen de células en estado de síntesis de ADN, y X_m el volumen de células que se encuentran realizando la mitosis.

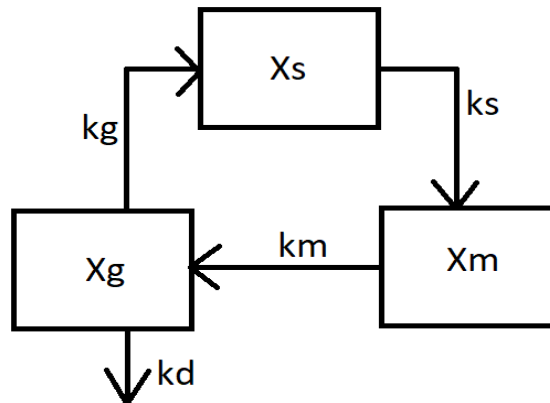


Ilustración 2-1: Ciclo de división celular contemplado en el modelo

Es importante destacar que este modelo asume que todas las células tienen un volumen y forma constante y que en 1mm^3 de muestra, se hallan 10^6 células.

La evolución del volumen de células tumorales en cada uno de estos estados puede calcularse mediante las siguientes ecuaciones matemáticas ^{[3] [4]}:

$$\frac{dX_g}{dt} = -k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + 2 * k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) * \left(0,14^{-1} - \frac{0,14^{-1}}{1 + \gamma * \left(\frac{X_e}{V_{eo}}\right)}\right) - k_d * X_g * \left(\frac{X_2}{V} + c * \frac{X_3}{V}\right) - q_2 * N * \left(\frac{X_n}{V_{tot}}\right) \quad (1)$$

$$\frac{dX_s}{dt} = -k_s * X_s + k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) \quad (2)$$

$$\frac{dX_m}{dt} = -k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + k_s * X_s \quad (3)$$

Donde (X_2/V) y (X_3/V) representarán la concentración de tamoxifeno (TM), fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de mama entre otros; y la concentración de 4-hidroxitamoxifeno, que constituye su activo metabolizado. El parámetro c representa la tasa de afinidad, lo que permite representar la mayor efectividad del HTM para eliminar (o mejor dicho impedir la división) de las células cancerígenas.

El modelo refleja también que la muerte de las células debido a la acción de la quimioterapia se produce durante la etapa de mitosis y las últimas etapas del crecimiento tumoral. Este efecto se ha modelado mediante la constante k_d , que refleja la tasa de muerte de células cancerígenas debido a la concentraciones de fármacos mencionadas anteriormente. Es importante destacar la importancia del valor de la volemia del paciente, V , (volumen total de sangre circulante) que en este estudio se ha tomado con un valor de 8.592 mL (valor promedio de volemia en el ratón común).

Otros parámetros destacables son k_g , k_s y k_m , que reflejan las tasas de transferencia de volumen de células tumorales entre los distintos estados de la división. La constante θ representa la población plateau del tumor, es decir, el valor máximo de células cancerígenas que el tumor puede hospedar. El valor N será la suma de los volúmenes X_g , X_s y X_m , representando, por tanto, el volumen total del tumor.

Este último parámetro refleja el hecho de que el crecimiento tumoral se desacelera para tamaños del tumor muy elevados. En la práctica, este efecto no es muy apreciable, debido a que el paciente habría fallecido por complicaciones de la enfermedad mucho antes de que este fenómeno tenga una influencia matemática relevante.

Este modelo también tiene en cuenta el efecto de los antiangiogénicos a través del factor $\left(0,14^{-1} - \frac{0,14^{-1}}{1+\gamma*\left(\frac{X_e}{V_{eo}}\right)}\right)$ que modifica el crecimiento del tumor. X_e representa el volumen de células endoteliales en el organismo (siendo V_{eo} , el volumen inicial de este tipo de células). Esta cantidad se verá reducida debido al efecto de los antiangiogénicos, lo que provocará que se generen una menor cantidad de vasos sanguíneos que permitan alimentar al tumor. Como fue mencionado, esto generará un efecto de “hambre” en el tumor, lo que permitirá desacelerar su crecimiento. El parámetro γ constituye el coeficiente de alimentación de las células cancerígenas por las endoteliales.

Por último, cabe destacar que el último sumando de la ecuación (1) refleja la competición por nutrientes y oxígeno entre las células cancerígenas (N) y las sanas (representado por X_n/V_{tot} , donde X_n representa el volumen actual de células sanas y V_{tot} , el inicial). Este efecto, aunque de una importancia media, es importante de tener en cuenta para obtener un modelo lo más realista y preciso posible. La constante q_2 representará la tasa de competición entre ambos tipos de célula.

Los valores utilizados (que han sido obtenidos de los artículos de las referencias [3] y [4]) en los distintos parámetros de esta parte del modelo se pueden recoger en la siguiente tabla:

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
k_g	0.0013 (hora ⁻¹)
k_s	0.0390 (hora ⁻¹)
k_m	0.0169 (hora ⁻¹)
V	8.592 mL
k_d	0.0062 (mL*μg ⁻¹ *hora ⁻¹)
c	25
θ	10 ⁴ (mm ³)
q_2	3*10 ⁻⁵
V_{eo}	10 ⁴ (mm ³)
V_{tot}	375*10 ³ (mm ³)
γ	0.1615

Tabla 2-1: Parámetros de las ecuaciones de crecimiento tumoral

Este algoritmo se ha implementado en un archivo de MATLAB® (“ModeloTumor.m”), mediante el siguiente código:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
function [Out]=ModeloTumor(in)

Xg = in(1);
Xs = in(2);
Xm = in(3);
X2 = in(4);
X3 = in(5);
Xe = in(6); %Celulas endoteliales
Xn = in(7); %Celulas sanas/normales

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Datos
global Volumen_Sangre;
V = Volumen_Sangre; %mL

%Tasas de transicion entre fases de division celular
kg = 0.0013; %h^-1
ks = 0.0390;
km = 0.0169;

%Tasa de muerte por quimioterapia
kd = 0.0062; %(mL ug^-1 h^-1)

%Parametro que refleja el mayor peso del HTM
c = 25;

%Poblacion plateau
Theta = 1e4; %mm3

%Tasa de competicion entre celulas normales y tumorales
q2 = 0.00072/24;

%Parametros para paso de variables absolutas a relativas y viceversa
Ve_o = 10000; %Volumen de referencia de células endoteliales
VTOTAL = 375e3; %Volumen total aproximado de un raton

%Coeficiente de alimentacion de cels cancerigenas por las endoteliales
gamma = 0.1615;
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%MODELO

N = Xg+Xs+Xm;
XG = 2*km*Xm*log(Theta/N);
y = (X2+c*X3)/V;
dXg = XG*(1/0.14-((1/0.14)/(1+gamma*(Xe/Ve_o))))-q2*(Xn/VTOTAL)*(N)-
kg*Xg*log(Theta/N)-kd*Xg*y;
dXs = -ks*Xs+kg*Xg*log(Theta/N);
dXm = -km*Xm*log(Theta/N)+ks*Xs;

[Out] = [dXg;dXs;dXm];
```

Ilustración 2-2: Código de MATLAB® del crecimiento tumoral

El esquema utilizado en Simulink para implementar esta parte del modelo es la siguiente:

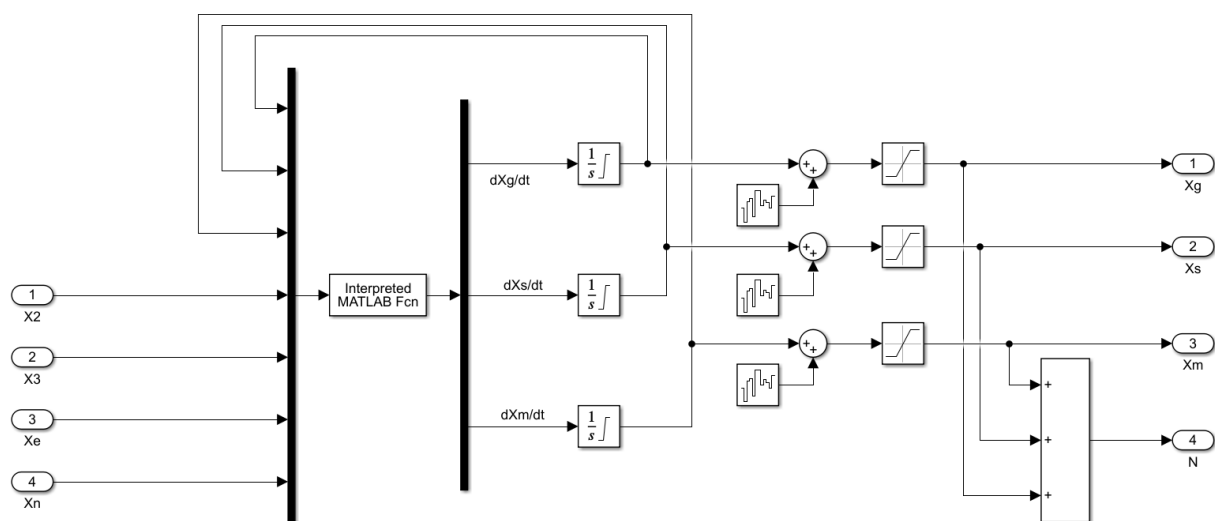


Ilustración 2-3: Esquema de Simulink (MATLAB®) del crecimiento tumoral

Debe destacarse la inclusión de bloques de ruido blanco que permitan simular un modelo más realista y con cierto grado de variabilidad entre las simulaciones.

Para comprobar el funcionamiento de esta parte del sistema, se ha procedido a realizar una simulación de un año en bucle abierto en el que no se aplica ningún tipo de fármaco al paciente (ni quimioterapia, ni antiangiogénicos). El resultado es el siguiente:

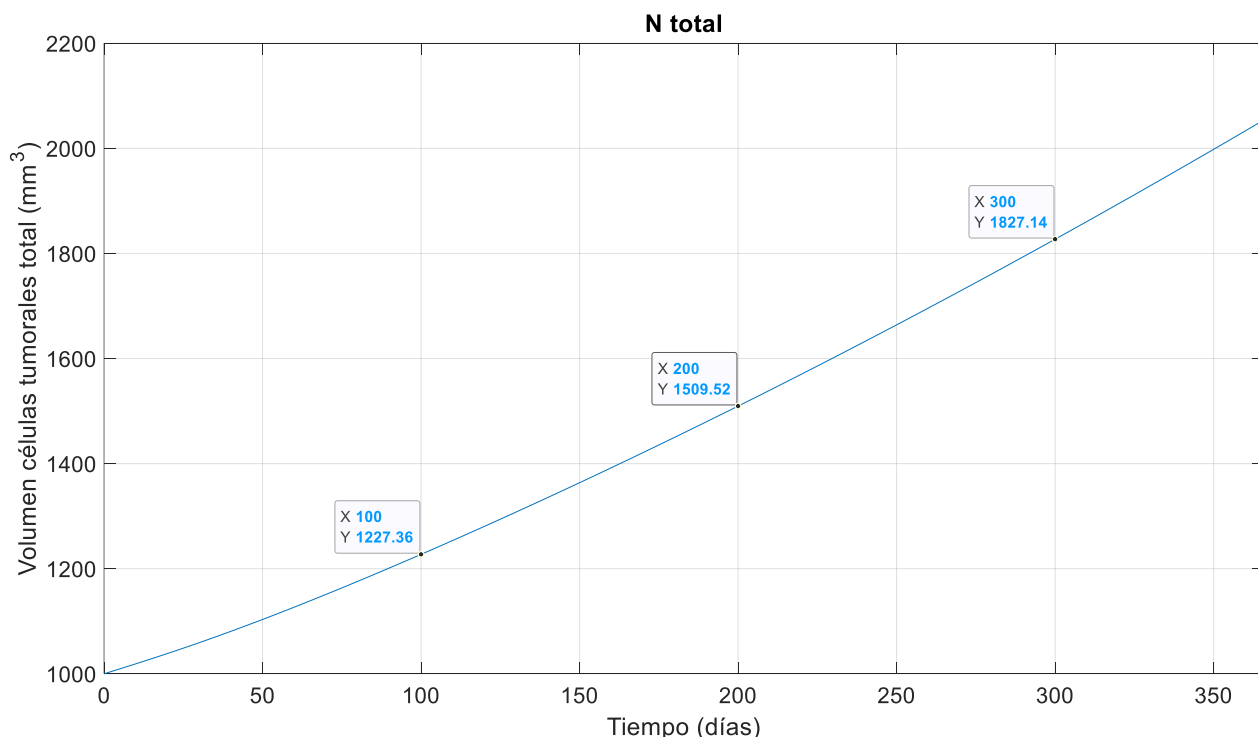


Ilustración 2-4: Crecimiento tumoral sin quimioterapia ni antiangiogénicos.

Puede comprobarse que el tumor tiene una tendencia de crecimiento exponencial. En la gráfica 2-4 se representa la evolución temporal del parámetro N del modelo, es decir, de la suma de X_g , X_s y X_m . En este caso, los únicos efectos que están limitando dicho crecimiento serán la competición por nutrientes entre células sanas y tumorales (cuyo efecto es limitado) y el término que se refiere a la población plateau, que no empieza a cobrar relevancia hasta tamaños mucho mayores del tumor.

2.1.2 Farmacocinética de la quimioterapia

Otro aspecto importante del modelo será aquel que tiene en cuenta la farmacocinética (también conocida como el estudio de la evolución y síntesis de un fármaco desde su aplicación hasta su eliminación del organismo del paciente) de la quimioterapia. Las ecuaciones matemáticas que gobiernan esta sección del modelo serán las siguientes, donde destaca la variable $u(t)$, que será la dosis de medicamento administrado [3]:

$$\frac{dX_0}{dt} = -k_{01} * X_0 + u(t) \quad (4)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12} * X_1 + k_{01} * X_0 \quad (5)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{r2} * X_2 - k_{23} * X_2 + k_{12} * X_1 \quad (6)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{r3} * X_3 + k_{23} * X_2 \quad (7)$$

X_0 y X_1 representarán la cantidad del medicamento (en este modelo se considera la aplicación de Tamoxifeno) en sus primeras etapas de síntesis en el organismo del paciente. Dichas magnitudes se expresarán en μg . Por otro lado, X_2 y X_3 fueron mencionadas en el apartado anterior y representan la cantidad de TM y HTM en el organismo (cabe recordar que esta segunda magnitud, la HTM, tiene una mayor efectividad de cara a eliminar células cancerígenas).

Dentro de este sistema de ecuaciones matemáticas destacan las constantes k_{01} , k_{12} y k_{23} que representarán las tasas de transferencia entre las distintas etapas de la farmacocinética de la quimioterapia. Por otro lado, k_{r2} y k_{r3} , representan las tasas de consumo del medicamento en sus dos últimas etapas. Ese consumo se deberá debido a su interacción con las células cancerígenas y sanas.

Es importante destacar que esta sección del modelo asume que la concentración del medicamento en cada una de sus etapas de síntesis es constante en todo el organismo del paciente. Los valores de las constantes utilizados en el estudio es el siguiente (estas cantidades han sido obtenidas del artículo referenciado en [3]):

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
k_{01}	0.048 (hora ⁻¹)
k_{12}	0.993 (hora ⁻¹)
k_{23}	35.932 (hora ⁻¹)
k_{r2}	1.145 (hora ⁻¹)
k_{r3}	39.525 (hora ⁻¹)

Tabla 2-2: Constantes del modelo de farmacocinética de la quimioterapia.

A continuación, se presenta el código de MATLAB® utilizado para implementar esta parte del modelo:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
function [Out] = Pharmacinetics(in)

X0 = in(1);
X1 = in(2);
X2 = in(3);
X3 = in(4);
u = in(5);
```

```
%DATOS
```

```
k01 = 0.048;    %h^-1
k12 = 0.993;
k23 = 35.932;
kr2 = 1.145;
kr3 = 39.525;
```

```
%Modelo
```

```
dX0 = -k01*X0+u;
dX1 = -k12*X1+k01*X0;
dX2 = -kr2*X2-k23*X2+k12*X1;
dX3 = -kr3*X3+k23*X2;
```

```
[Out] = [dX0;dX1;dX2;dX3];
```

Ilustración 2-5: Código de MATLAB® que implementa la farmacocinética de la quimioterapia.

El esquema de Simulink utilizado para implementar esta sección del modelo será el siguiente:

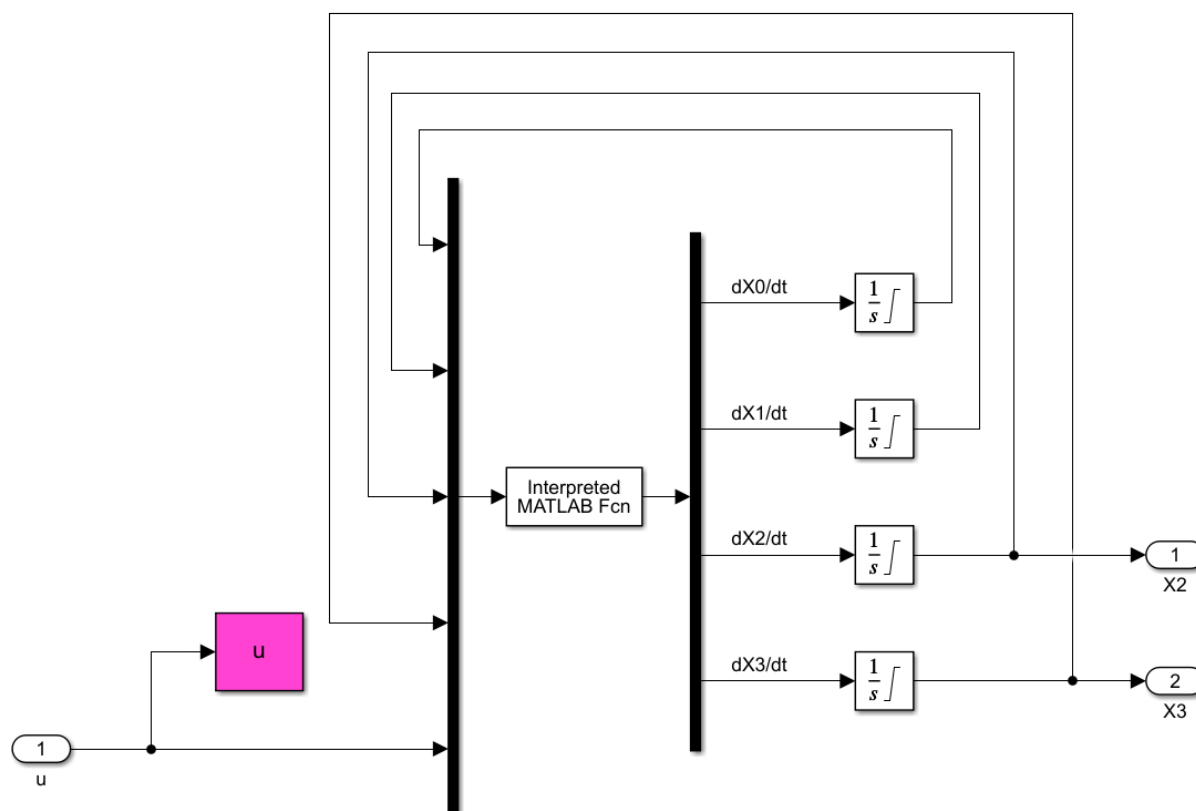


Ilustración 2-6: Esquema de Simulink (MATLAB®) de la farmacocinética de la quimioterapia.

Es importante tener en cuenta que la dosis de medicamento aplicada, $u(t)$, no podrá tener cualquier valor. Una administración excesiva de fármaco podría suponer graves consecuencias para el paciente (pudiendo llegar en casos extremos a su muerte). En este estudio se impone que la dosis máxima aplicada será de $800\mu\text{g}$ de tamoxifeno.

Para comprobar el funcionamiento del modelo matemático construido hasta ahora, se ha procedido a realizar otra simulación en bucle abierto durante un año, en la que se le aplica al paciente una dosis diaria constante de quimioterapia (en este caso de $400\mu\text{g}$). Con ello, se busca comprobar la coherencia y buen funcionamiento del modelo:

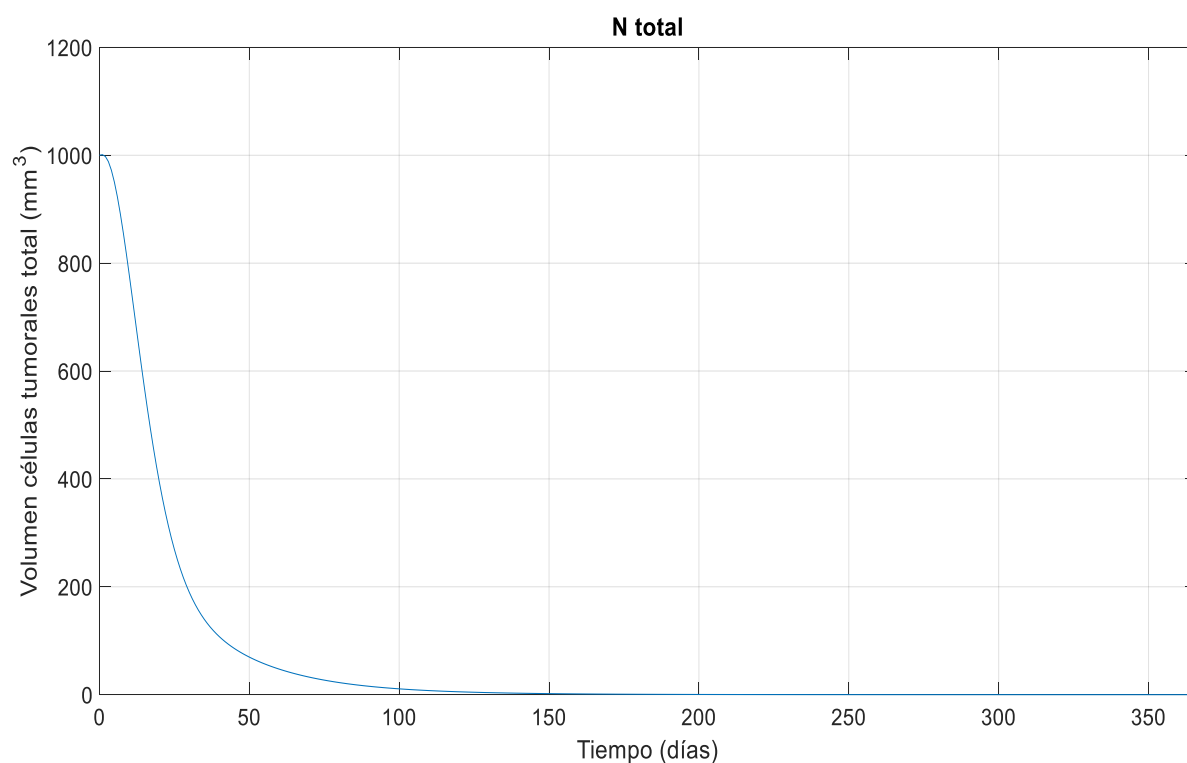


Ilustración 2-7: Evolución del tamaño del tumor (N).

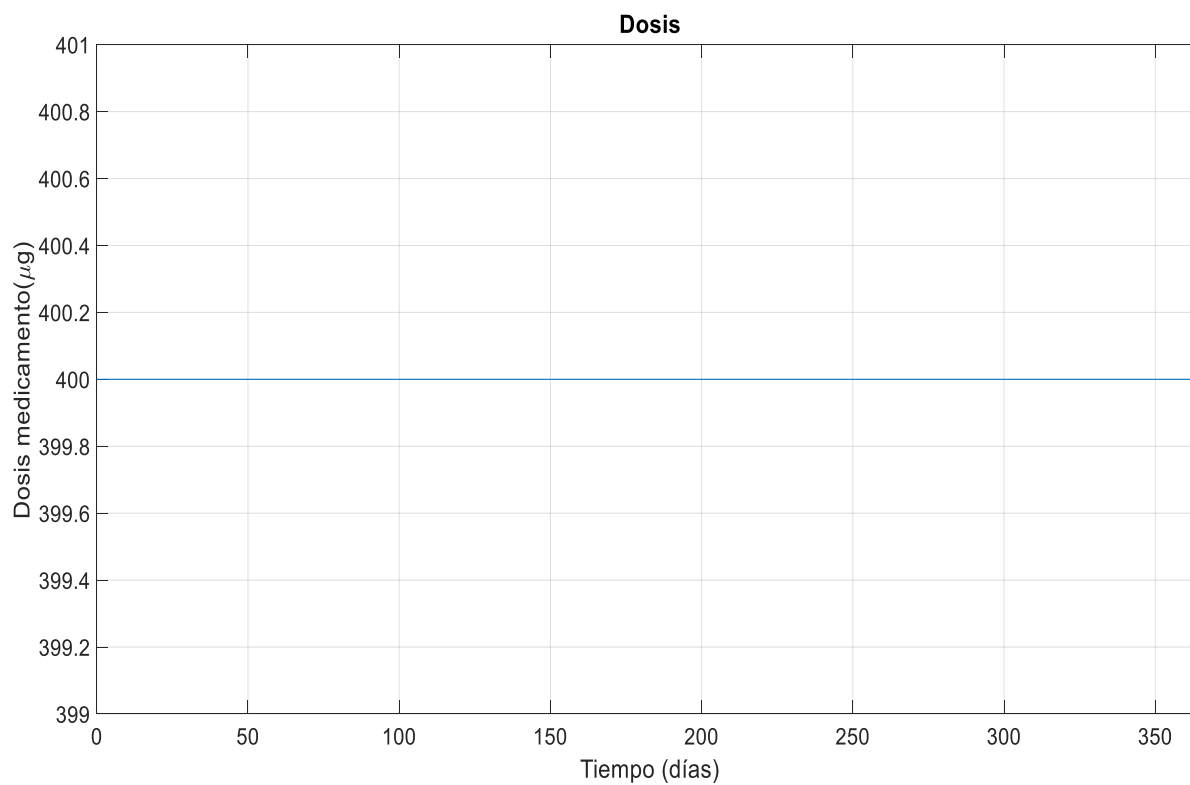


Ilustración 2-8: Dosis de tamoxifeno aplicada (u).

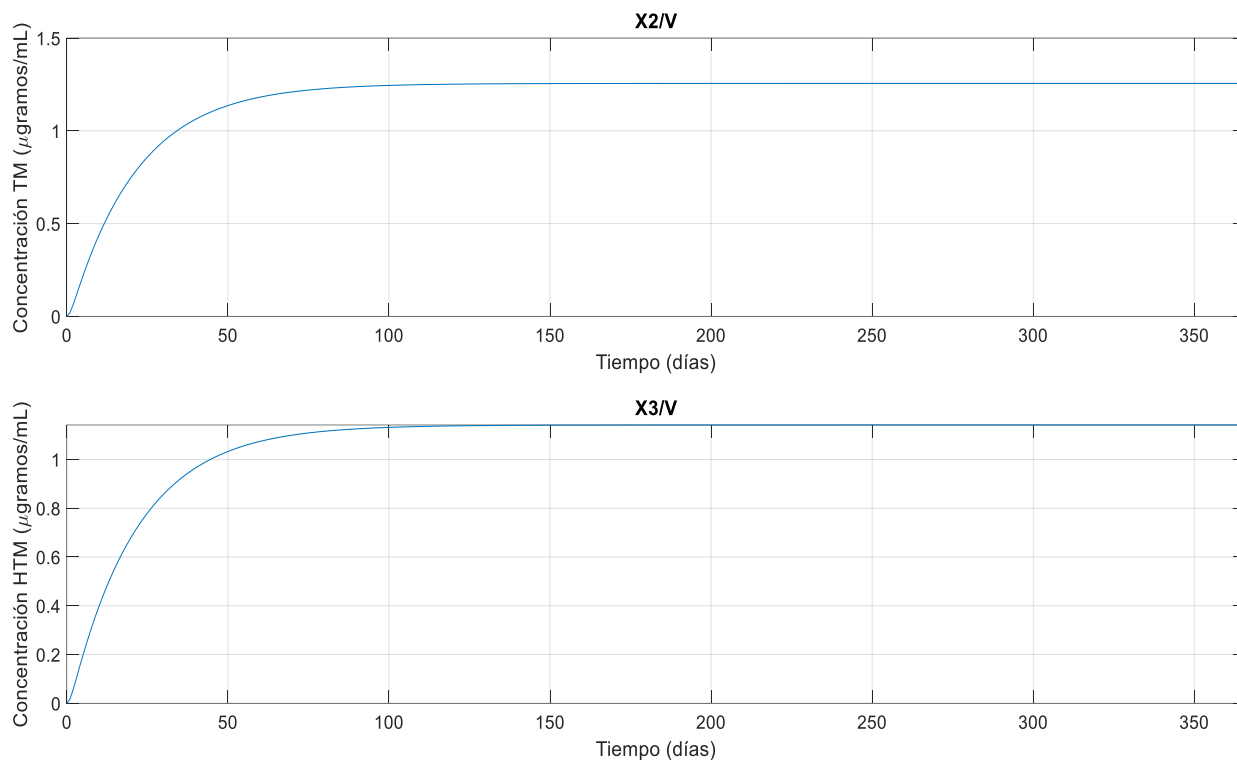


Ilustración 2-9: Evolución de las concentraciones de TM y HTM.

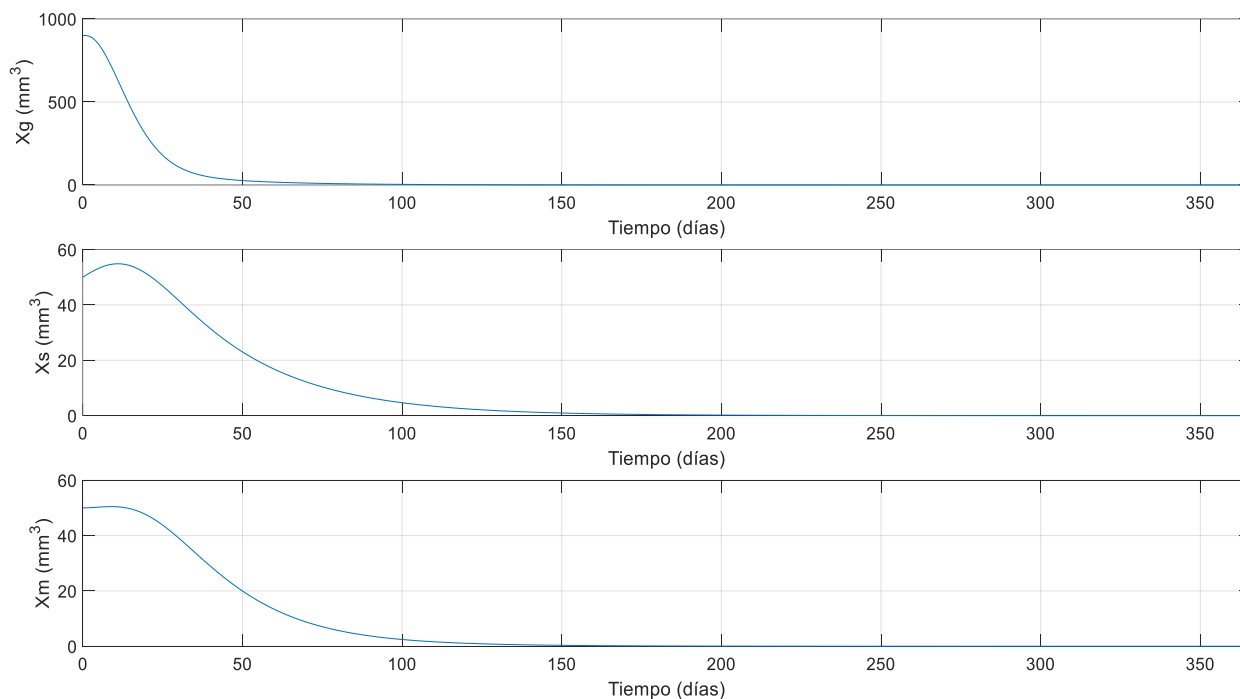


Ilustración 2-10: Evolución de los estados de división celular de las células cancerígenas.

Puede comprobarse como la aplicación de una dosis de fármaco diaria elevada (mitad de la dosis individual máxima), permite eliminar el tumor en 100 días casi por completo. Este tratamiento sería, sin embargo, demasiado agresivo para poder ser implementado en la realidad. Los efectos secundarios sufridos por el paciente serían de una magnitud mucho mayor a los posibles beneficios obtenidos. Un tratamiento tan intenso podría acarrear consecuencias graves que podrían llegar a poner su salud y bienestar en serio riesgo. El modelo debe completarse de forma que modele dichos efectos secundarios.

2.1.3 Evolución de los linfocitos

El modelo matemático puede completarse mediante la adición de ecuaciones matemáticas que permitan modelar los efectos secundarios producidos por la quimioterapia [3].

Como fue mencionado en la sección 1.1 del presente documento, la quimioterapia ataca también a las células sanas del organismo. Ello provoca una serie de efectos secundarios de distinta naturaleza e intensidad en función del tipo de células que se ven afectadas y la intensidad del tratamiento. Para poder estimar uno de los efectos secundarios más notables, el de grado que el tratamiento provoca sobre el sistema inmunológico del paciente, se ha procedido a añadirle al modelo matemático otra sección que permita analizar la evolución de la cantidad de linfocitos presentes en el organismo. Este tipo de células son muy importantes en el sistema inmunológico, son producidas en la médula ósea y se pueden hallar en la sangre o en el sistema linfático.

La expresión matemática que permitirá modelar dicha evolución es la siguiente:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_c - \beta_c * C - k_c * C * \left(\frac{X_2}{V} + b * \frac{X_3}{V} \right) \quad (8)$$

Donde C será la cantidad de linfocitos del paciente. Por otro lado, α_c y β_c representan la tasa de generación natural de este tipo de células defensivas y la esperanza de vida de estas, respectivamente. Por último, k_c representará la tasa de muerte de linfocitos debido al efecto de la quimioterapia. Puede distinguirse que en la ecuación (8), vuelven a aparecer los términos asociados a la concentración sanguínea de TM y HTM. En este caso, existe un nuevo parámetro de afinidad, b, que permite reflejar la mayor efectividad de la HTM de cara a matar linfocitos.

El modelado de este tipo de células es muy importante, ya que permitirá estimar cómo se encuentra el estado de salud del paciente y si el tratamiento de quimioterapia es demasiado agresivo. En este estudio se ha establecido que la cantidad de linfocitos no deba bajar del 40% del valor inicial (se asumirá que dicho valor es de 10^7 células, valor adecuado para un ratón común). Surge entonces un nuevo objetivo de cara a una futura estrategia de control, ya no solo será importante reducir el tamaño del tumor en el menor tiempo posible, sino que se tendrá que intentar mantener los niveles de linfocitos dentro de cantidades aceptables. Con ello se buscará mejorar las condiciones del tratamiento y evitar complicaciones debido a una estrategia demasiado agresiva.

Los valores de las constantes que gobiernan esta sección del modelo matemático son las siguientes (valores obtenidos del artículo referenciado en [3]):

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
α	$1.21 \cdot 10^5$ (hora ⁻¹)
β	$1.2 \cdot 10^{-2}$ (hora ⁻¹)
k_c	0.010 (mL* μ g ⁻¹ *hora ⁻¹)
b	25

Tabla 2-3: Parámetros del modelo de la evolución de los linfocitos.

El algoritmo de MATLAB® que permite implementar esta sección del modelo es la siguiente:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
function dC = ModeloCLs(in)

X2 = in(1);
X3 = in(2);
C = in(3);
```

```

%DATOS
alpha = 1.21e5; %h^-1
betaC = 1.2e-2;
kc = 0.010; %mL ug^-1 h^-1
b = 25;
global Volumen_Sangre;
V = Volumen_Sangre; %mL

%Modelo
dC = alpha - betaC*C - kc*C*(X2/V+b*X3/V);

```

Ilustración 2-11: Código de MATLAB® que implementa la evolución de los linfocitos.

Por otro lado, el esquema de Simulink (MATLAB®) que permite implementar dicha sección de código es la siguiente:

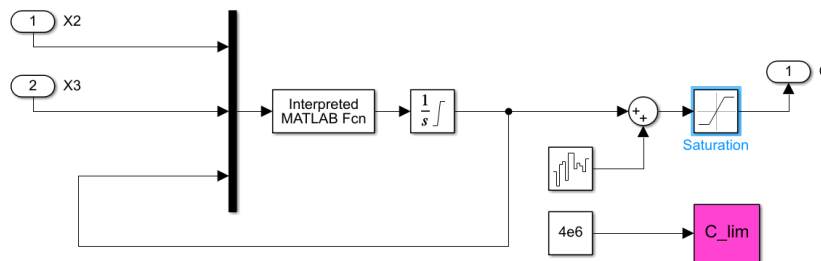


Ilustración 2-12: Esquema de Simulink (MATLAB®) del modelo de los linfocitos.

Para comprobar el buen funcionamiento de esta sección del modelo, se ha procedido a simular la evolución de los linfocitos del paciente para el tratamiento presentado en el apartado anterior, 2.1.2. Dicho tratamiento consistía en una administración diaria de 400µg de fármaco durante un año. Los resultados para el resto de las magnitudes ya presentadas son iguales a los obtenidos y mostrados en el apartado anterior. A continuación, se mostrará la evolución de los linfocitos durante el año de tratamiento:

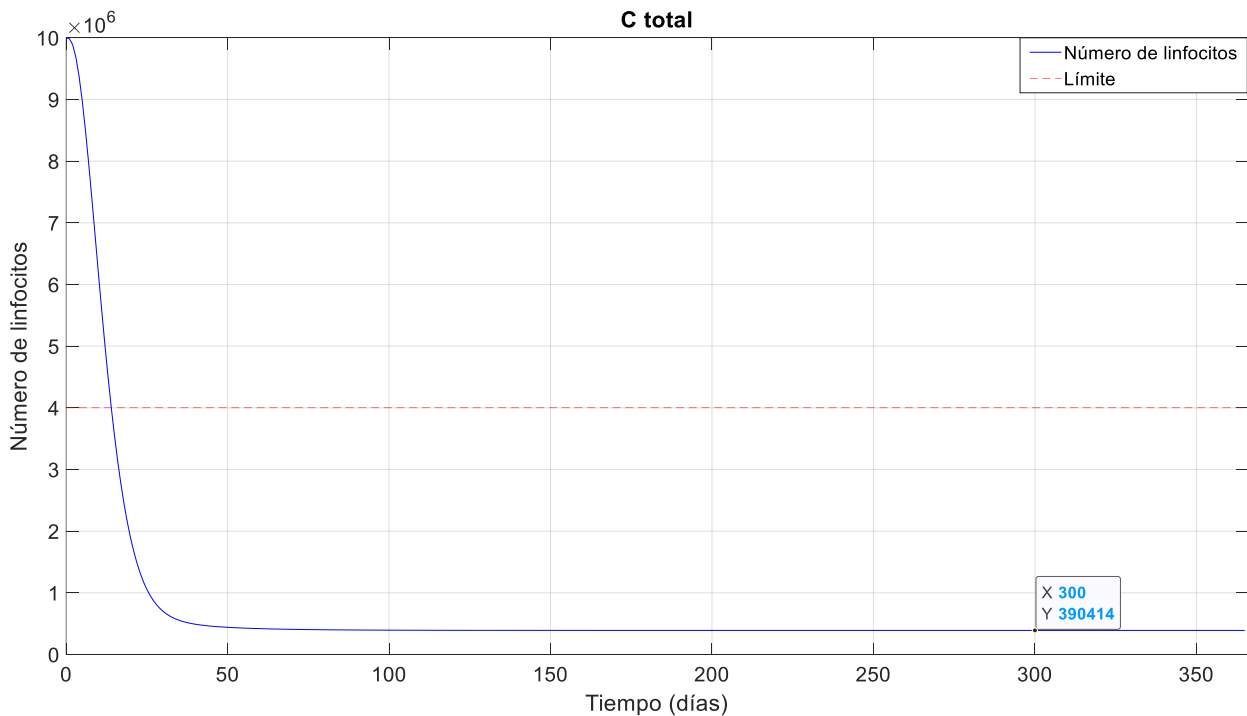


Ilustración 2-13: Evolución de los linfocitos para el tratamiento del apartado 2.1.2 (C).

De esta gráfica puede apreciarse que el número de linfocitos baja del límite de seguridad del 40% del valor inicial (el natural), esto supone que el ciclo de quimioterapia administrado es demasiado agresivo y los efectos secundarios nocivos superan el posible beneficio obtenido.

2.1.4 Farmacocinética de los antiangiogénicos

Como fue introducido en el apartado 1.1, actualmente se está generalizando el uso de antiangiogénicos para complementar el tratamiento de quimioterapia y aumentar así su eficacia. Como fue mencionado, este tipo de fármacos busca reducir la cantidad de células endoteliales (entre otros efectos) de forma que se formen menos vasos sanguíneos y que las células cancerígenas tengan un menor acceso a nutrientes y oxígeno. Esta estrategia por sí sola se ha demostrado que no es suficiente para conseguir que el tumor decrezca (ni siquiera sería capaz de hacer que su tamaño se mantuviera constante). Sin embargo, el efecto del uso de este tipo de medicamentos puede lograr que el crecimiento del número de células tumorales pase de ser exponencial, a que tenga una tendencia cuasilineal.

La farmacocinética de este tipo de fármacos puede modelarse mediante la siguiente ecuación ^[4]:

$$\frac{dw}{dt} = \left(\frac{u_w(t)}{C_w} \right) - w * \left(HL + d_3 * \frac{\frac{Xe}{V_{eo}}}{a_3 + \frac{Xe}{V_{eo}}} \right) \quad (9)$$

Donde $u_w(t)$ representa la dosis de antiangiogénicos administrada (expresada en μg). C_w una constante que modela la administración. Por otro lado, w representaría el estado sintetizado de los fármacos. Además, la constante HL (o half-life) representa el tiempo medio necesario para eliminar la mitad de la dosis de fármaco por el organismo.

Existen otros parámetros como d_3 , que representa la tasa de consumo del medicamento por las células endoteliales. Xe/V_{eo} representa la fracción del volumen de células endoteliales que se encuentran en el organismo sobre el total de células del mismo tipo que se tenían inicialmente. Por último, a_3 representa una tasa de saturación de este último término de la expresión matemática.

Es importante destacar que la administración de antiangiogénicos se debe hacer de forma cuidadosa, ya que este tipo de fármacos también provoca una serie de efectos secundarios. Dichos efectos secundarios podrían llegar a tener una gravedad elevada en caso de suministrar dosis muy altas de este tipo de medicamento. Según la referencia [5], la dosis de antiangiogénicos dependerá del tipo de cáncer que deba tratarse. Si se asume que la dosis de este tipo de fármaco debe ser de 15mg por kilogramo de paciente (de forma quincenal), y que el peso medio de un ratón común (que será el paciente del presente estudio) es de 0.04kg, se obtiene que la dosis máxima diaria que se le puede administrar al paciente es de **40 μg por día**.

Los valores utilizados para estas variables pueden recogerse en la siguiente tabla (valores obtenidos de las referencias [3], [4] y [5]):

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
C_w	40 ($\mu\text{g}/\text{día}$)
HL	3.264 (hora)
d₃	0.0013
a₃	0.1944

Tabla 2-4: Parámetros de la farmacocinética de los antiangiogénicos.

El código de MATLAB® utilizado para implementar esta sección del modelo es el siguiente:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
function dw = Antiangiogenics(in)

Xe = in(1);
u_w = in(2);
w = in(3);
```

```
%DATOS
Ve_o = 10000; %Volumen de referencia de células endoteliales
HL = 0.136*24; %Half-life
d3 = 0.032/24;
a3 = 4.6666/24;
%Modelo

dw = 24*u_w/40 - w*(HL + d3*(Xe/Ve_o)/(a3+Xe/Ve_o));
```

Ilustración 2-14: Código de la farmacocinética de los antiangiogénicos.

El esquema de Simulink utilizado para implementar esta sección del modelo será la siguiente:

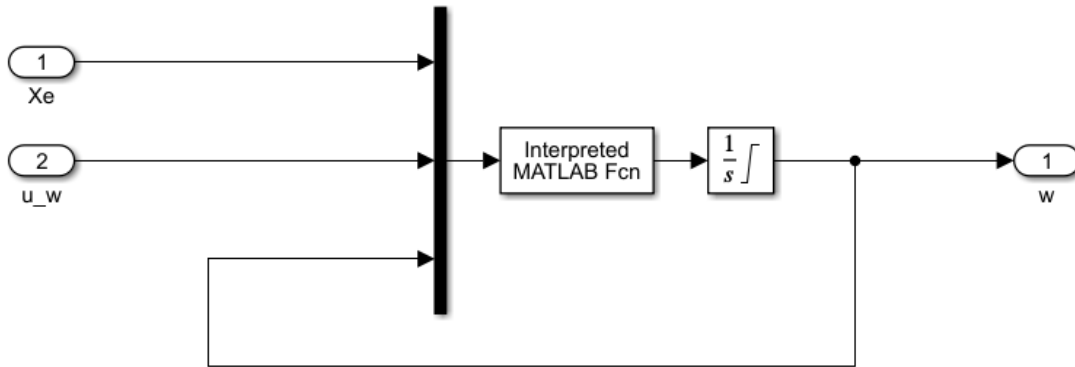


Ilustración 2-15: Esquema en Simulink (MATLAB®) de la farmacocinética de los antiangiogénicos.

2.1.5 Modelado de las células endoteliales

Relacionado con el apartado anterior, se encuentra la sección del modelo que estudia la evolución de la cantidad de células endoteliales. La expresión matemática que gobierna esta parte del modelo será la siguiente ^[4]:

$$\frac{dXe}{dt} = \beta * N + \alpha * Xe * \log\left(\frac{11 * 10^3}{Xe}\right) - p3 * Xe * \frac{\frac{W}{w_{max}}}{a_3 + \frac{Xe}{V_{eo}}} \quad (10)$$

La variable Xe ya fue presentada en el apartado anterior y se trata del volumen de células endoteliales en el organismo, expresada en mm³. En la ecuación (10) existen una serie de constantes que deben ser mencionadas. El parámetro β se trata de la tasa de aumento de células endoteliales debido al tumor. En efecto, las células cancerígenas dan lugar a la formación de células endoteliales, buscando así que se puedan generar vasos sanguíneos nuevos que permitan alimentar al tumor. Por otro lado, la constante α representa la generación natural de células endoteliales; este término presenta un logaritmo que limita el crecimiento natural de este tipo de células.

Por último, el parámetro $p3$ refleja la tasa de muerte de las células endoteliales debido a la acción de los antiangiogénicos sintetizados, cuya evolución y farmacocinética fue analizada en el apartado anterior. A continuación, se muestra una tabla que recoge los valores utilizados en el estudio para las distintas constantes (procedentes del artículo referenciado en [4]):

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
α	$8.333 \cdot 10^{-4}$
β	$1.5458 \cdot 10^{-4}$
$p3$	0.0714

Tabla 2-5: Parámetros del modelo de la evolución de las células endoteliales.

El código utilizado en MATLAB para implementar esta sección del modelo será el siguiente:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
function dXe = ModeloEndoteliales(in)

N = in(1);
w = in(2);
Xe = in(3);

%DATOS
wmax = 375;
Ve_o = 10000; %Volumen de referencia de células endoteliales
alpha3 = 0.02/24;
beta = 0.00371/24;
a3 = 4.6666/24;
p3 = 1.7143/24;

%Modelo
dXe = beta*N + alpha3*Xe*log(11e3/Xe) - p3*Xe*(w/wmax)/(a3+Xe/Ve_o);
```

Ilustración 2-16: Código de la evolución de las células endoteliales.

Por último, el esquema implementado en Simulink (MATLAB®):

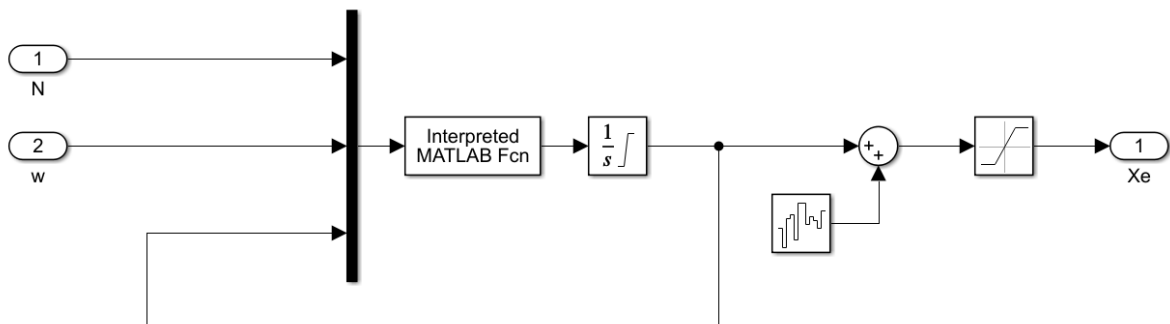


Ilustración 2-17: Esquema en Simulink (MATLAB®) de la evolución de las células endoteliales.

En este punto, es importante introducir los resultados procedentes de una nueva simulación que permitan estudiar los efectos de los antiangiogénicos y su interacción con las células endoteliales (que han sido tratados en los apartados 2.1.4 y 2.1.5).

Para ello, se realizará un tratamiento de quimioterapia bisemanal, en la que se suministrará al paciente una dosis pequeña de TM. Esta dosis de quimioterapia no sería capaz, por si sola de hacer decrecer el tumor. Sin embargo, si se combina su efecto con el de los antiangiogénicos, podrá obtenerse una reducción del tamaño del tumor.

En primer lugar, se presentará la evolución del tamaño del tumor recibiendo únicamente el tratamiento de

quimioterapia. A continuación, se presentará la evolución de dicho tumor combinando los efectos de la quimio y de los antiangiogénicos, con lo que se dará constancia al hecho de que el uso de este tipo de fármacos consigue complementar la administración de quimioterapia de cara a la reducción del tumor:

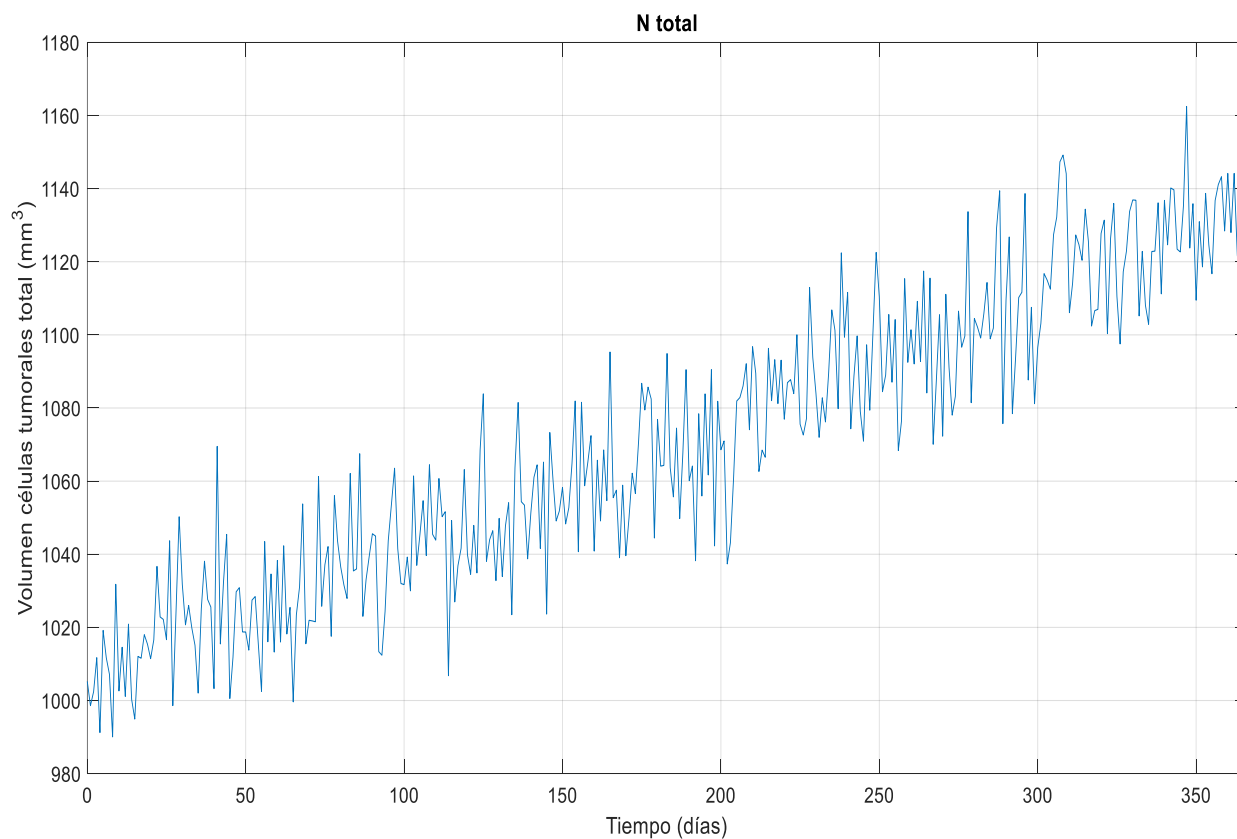


Ilustración 2-18: Evolución del tumor con $75\mu\text{g}$ de quimioterapia sin antiangiogénicos (N).

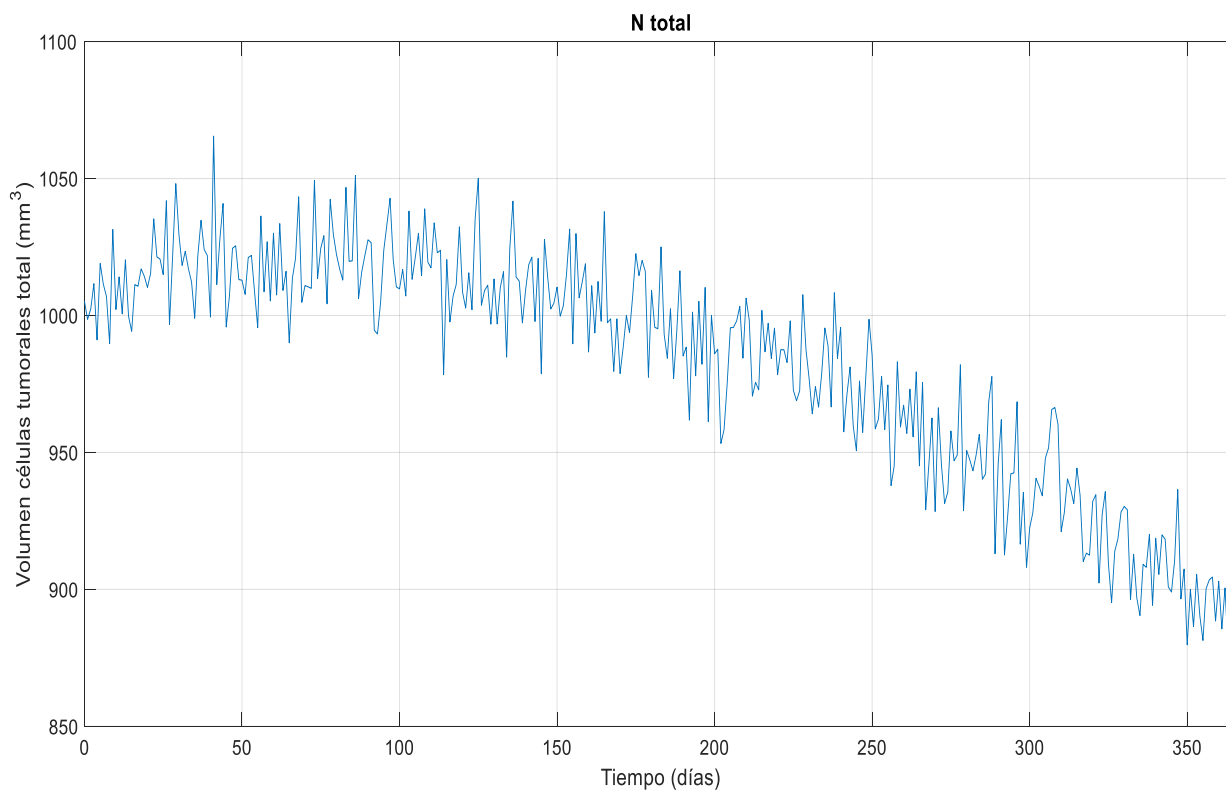


Ilustración 2-19: Evolución del tumor con $75\mu\text{g}$ de quimioterapia con antiangiogénicos (N).

Para ambos casos, la dosis de quimioterapia administrada y la evolución de los linfocitos será igual:

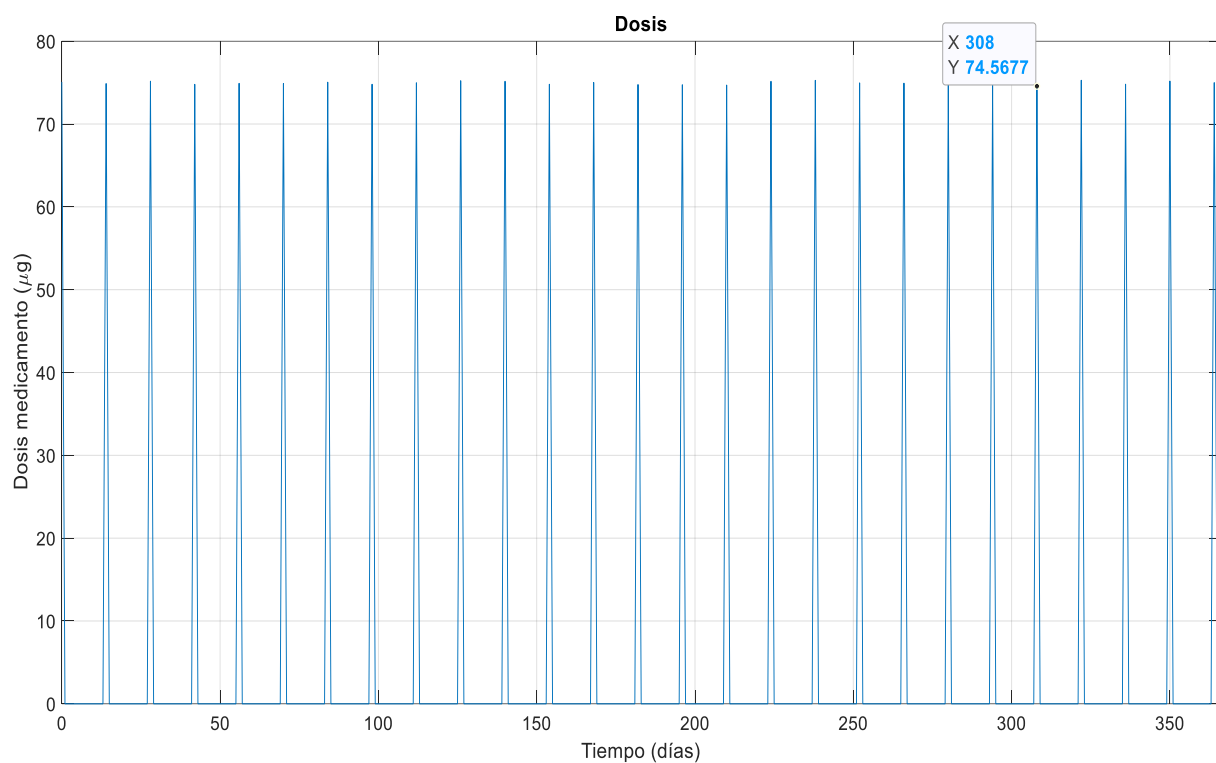


Ilustración 2-20: Dosis de quimioterapia para ambos casos (u).

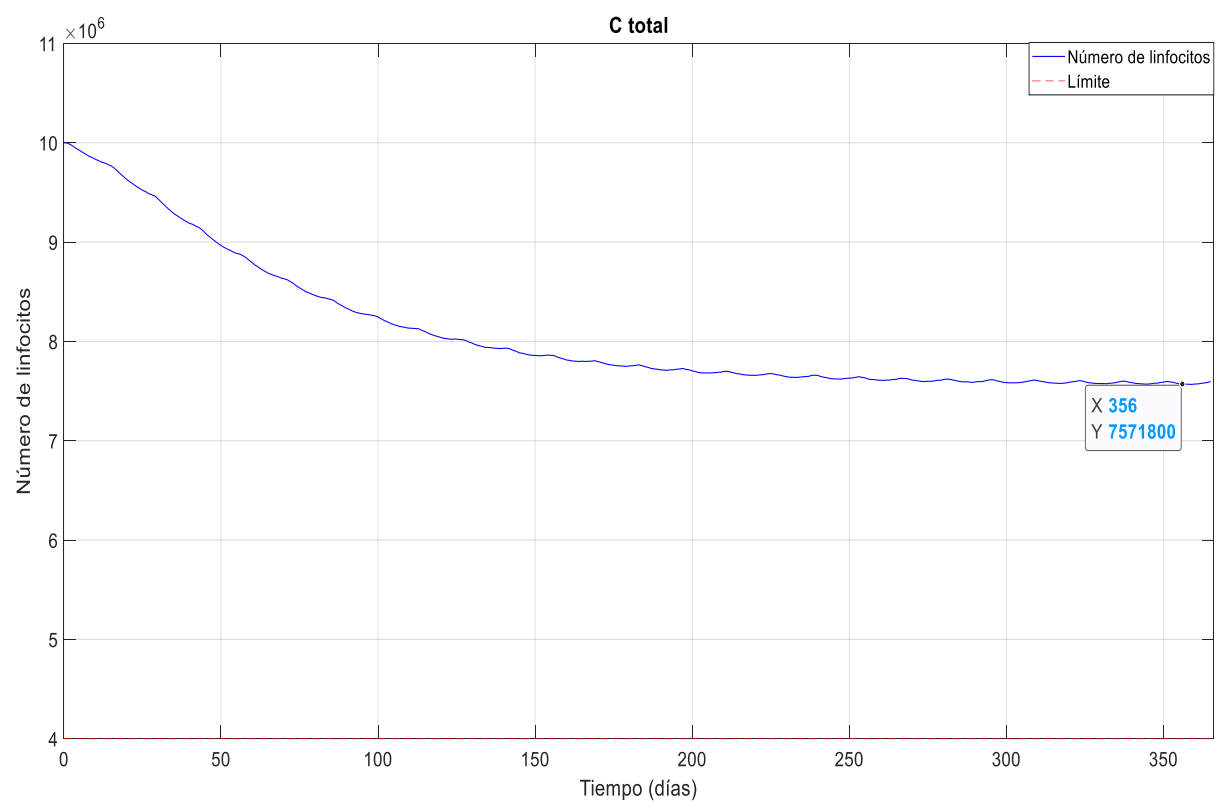


Ilustración 2-21: Evolución de los linfocitos para ambos casos (C).

Debido a que ambos casos tienen una misma aplicación de quimioterapia (tal y como se aprecia en las ilustraciones 2-20 y 2-21), la farmacocinética del TM evolucionará igual:

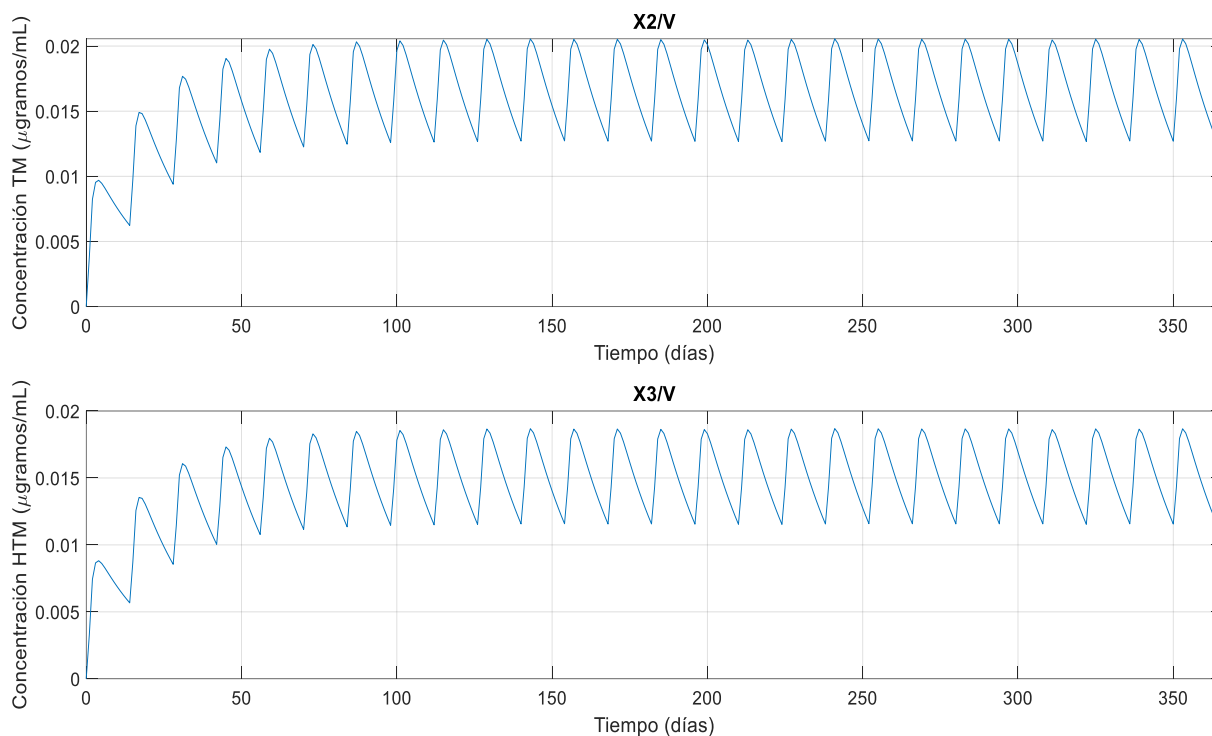


Ilustración 2-22: Farmacocinética de la quimioterapia para ambos casos.

Debido a que la acción de los antiangiogénicos da lugar a una evolución diferente del tumor, las cantidades de células tumorales en cada una de las etapas de división celular también variará:

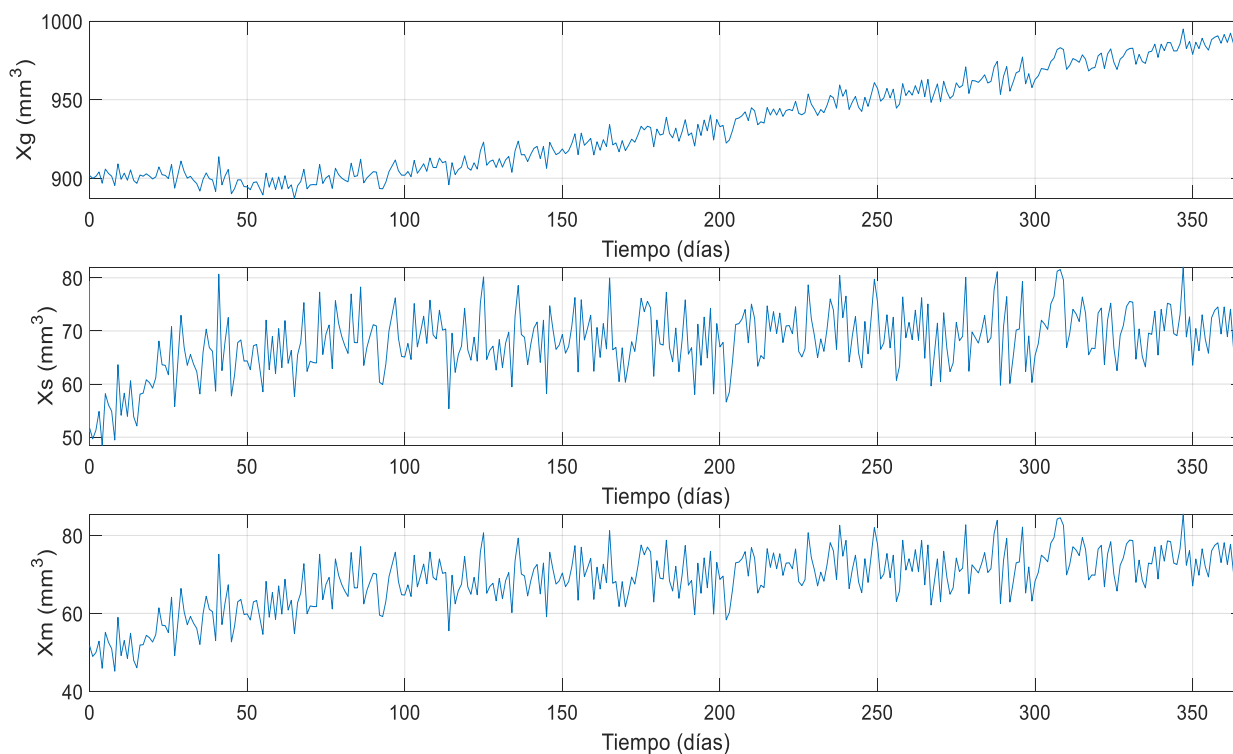


Ilustración 2-23: Evolución de los estados de división celular (caso sin antiangiogénicos).

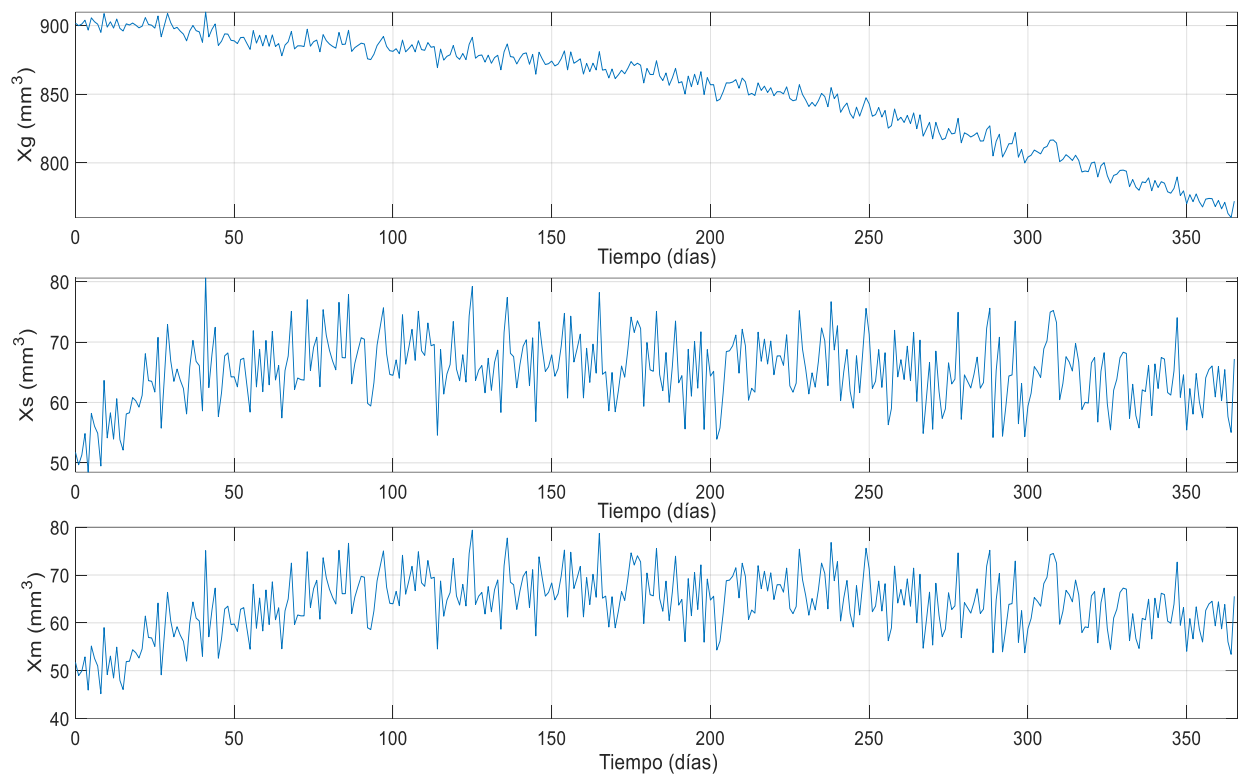


Ilustración 2-24: Evolución de los estados de división celular (caso con antiangiogénicos).

Por último, se van a presentar las distintas evoluciones de las células endoteliales para ambos casos (con y sin administración de antiangiogénicos):

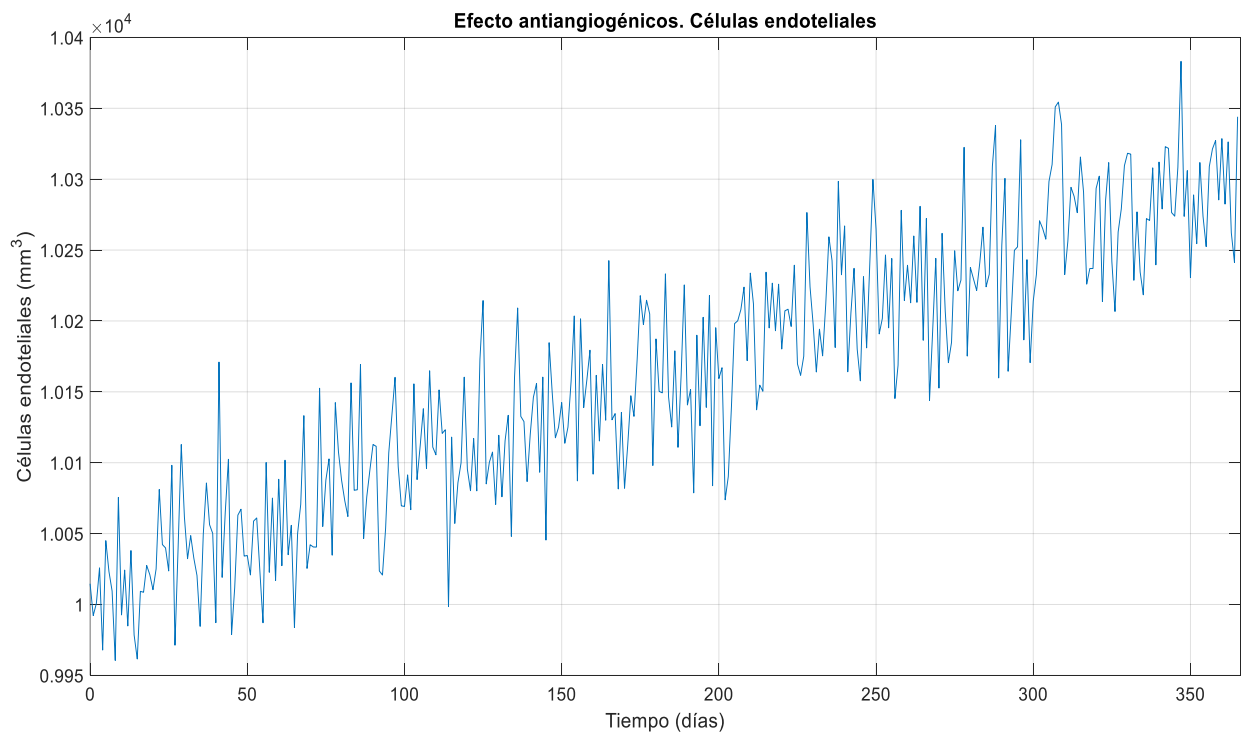


Ilustración 2-25: Evolución de las células endoteliales sin antiangiogénicos (X_e).

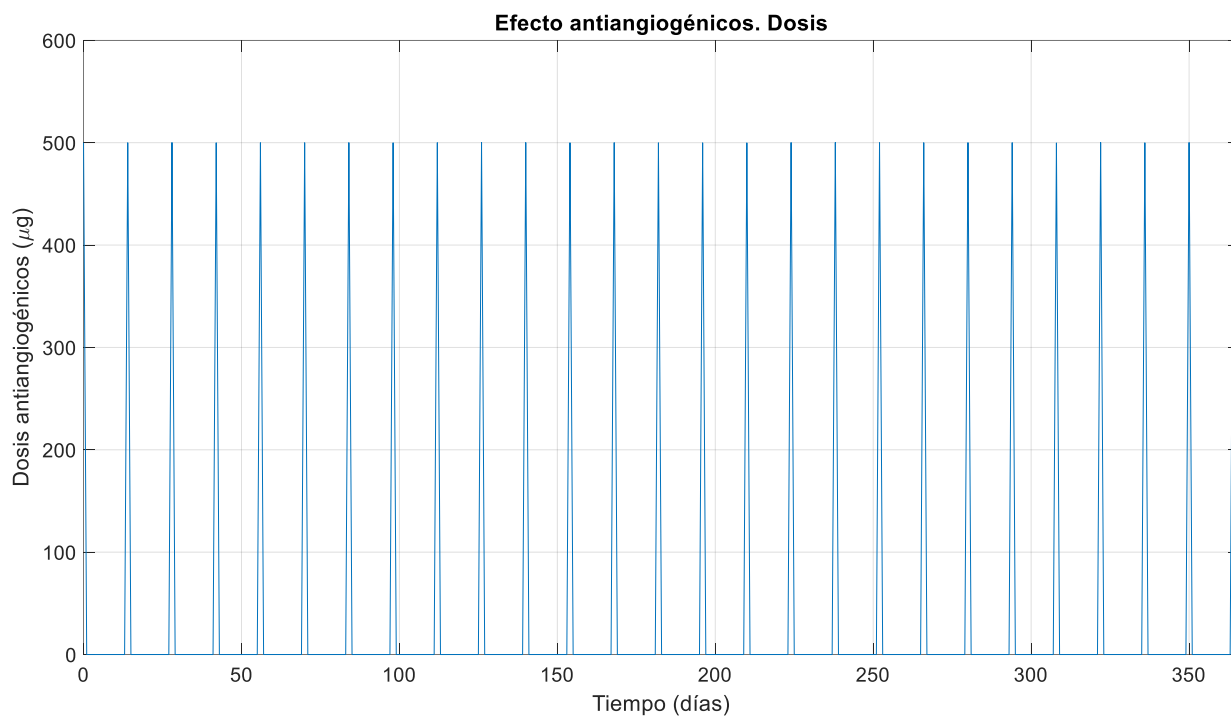


Ilustración 2-26: Dosis de antiangiogénicos administrada (uw).

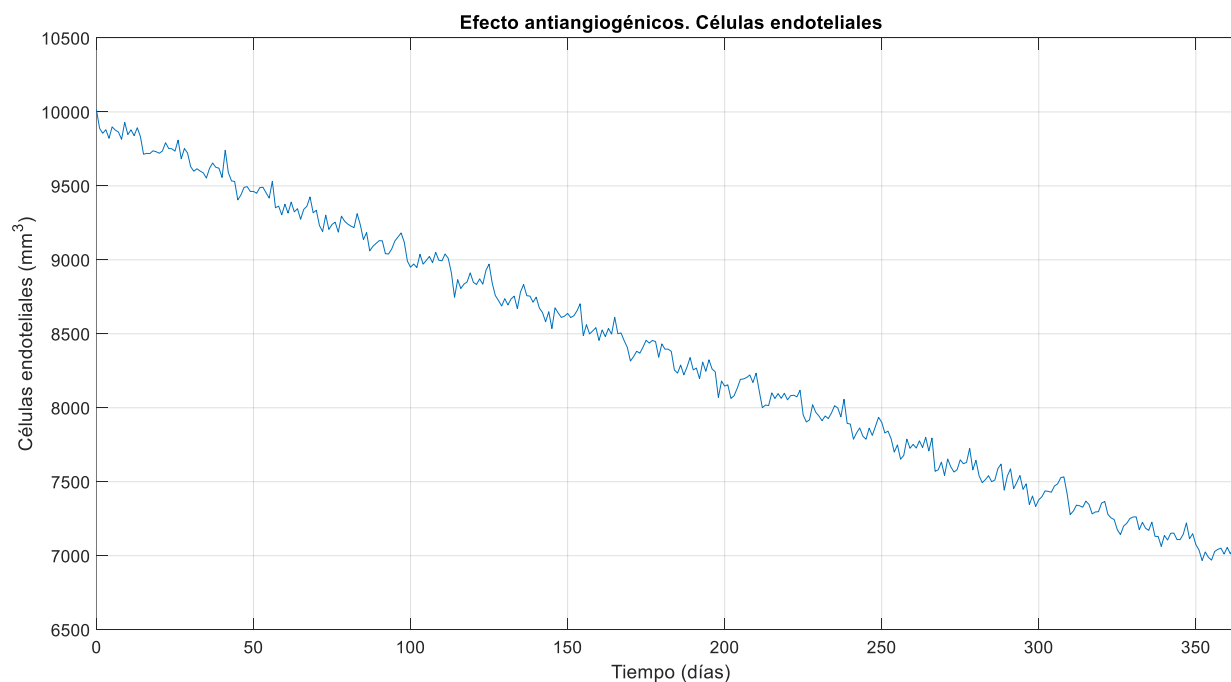


Ilustración 2-27: Evolución de las células endoteliales con antiangiogénicos (Xe).

De la comparación de estos dos casos pueden extraerse dos conclusiones muy importantes. En primer lugar, el uso de antiangiogénicos como complemento a la quimioterapia supone una herramienta muy importante de cara a acelerar el tratamiento sin necesidad de aumentar las dosis del primer fármaco. El uso de antiangiogénicos, por tanto, podría permitir una reducción de las dosis de quimioterapia administrada (con su correspondiente reducción de efectos secundarios asociados a esta), consiguiendo una disminución igual o incluso mayor que en el caso en el que no se usen antiangiogénicos.

El otro aspecto importante es que este último tipo de fármacos también presentan una serie de efectos secundarios que deben tenerse en cuenta. El principal es la reducción de las células endoteliales útiles para el correcto funcionamiento del organismo del paciente. Una administración de antiangiogénicos muy agresiva

podría repercutir seriamente en la salud y bienestar del usuario. Es por ello por lo que, al igual que con la quimioterapia, la clave del éxito del tratamiento radicará en una correcta administración de los fármacos, tanto en las dosis suministradas, como en los intervalos de tiempo que separan dos administraciones consecutivas.

La clave del estudio acerca del modelado y optimización de la quimioterapia radicará en una correcta estimación de los parámetros que gobiernan sus ecuaciones matemáticas, el correcto planteamiento de estas y la inclusión del mayor número de aspectos que intervengan o se vean afectados por el tratamiento. En efecto, hasta ahora en este estudio solo se han planteado la interacción entre la quimioterapia y los linfocitos como modo de reflejar el efecto secundario dañino que puede llegar a tener el tratamiento. Esta interacción es simplemente una de muchas de las que se dan en el organismo de un paciente durante el tratamiento.

Un modelo completamente funcional y operativo requeriría de un estudio empírico exhaustivo y multidisciplinar (con la colaboración entre personal de oncología, ingenieros, matemáticos, etc.).

A modo de completar el modelo y reflejar de una nueva forma complementaria los efectos secundarios de la quimioterapia, se ha procedido a añadir una última sección al modelo matemático utilizado en el estudio. Este componente estudiará la evolución temporal de las células sanas del organismo. Dentro de la categoría de células sanas del organismo entrarán todas aquellas células no cancerígenas del paciente. Es importante tener en cuenta que esta categoría es muy general y que sirve de primera aproximación a la introducción de nuevos aspectos. Complementariamente, debería recalarse que no todas las células sanas de un paciente tienen la misma importancia de cara a su supervivencia. Existirán clases de células en las que una reducción de su número, por pequeña que sea, podrá poner en serio peligro la supervivencia del sujeto.

2.1.6 Modelado de las células sanas

Como fue introducido en el apartado anterior, se ha programado una última sección del modelo matemático de este estudio. Esta parte modelará la evolución temporal de la cantidad de células sanas que se encuentran dentro del organismo del paciente. Este estudio no se centrará en ningún tipo de célula en particular, sino que estudia el número de células sanas genéricas. La ecuación matemática que gobierna esta parte del modelo será la siguiente [4]:

$$\frac{dXn}{dt} = \alpha_1 * Xn * \log\left(\frac{380 * 10^3}{Xn}\right) - p1 * Xn * \frac{\frac{y}{y_{max}}}{a_1 + \frac{Xn}{V_{tot}}} - q1 * Xn * \left(\frac{N}{Vo}\right) \quad (11)$$

$$p1 = p10 + p11 * \frac{Xe}{Veo} + p12 * \frac{w}{w_{MAX}} \quad (12)$$

$$y = \frac{X2 + c * X3}{V} \quad (13)$$

donde Xn representa el volumen de células sanas en el organismo del paciente en mm^3 . Se distinguen una serie de parámetros como α_1 , que representa la tasa de generación natural. Por otro lado, $p1$ se trata de un parámetro cuyo valor dependerá de las células endoteliales disponibles y de la farmacocinética de los antiangiogénicos, tal y como se muestra en la ecuación (12). Además, el parámetro y se ha introducido para simplificar la escritura de la ecuación (11) y representa la concentración de quimioterapia en las últimas dos fases de su farmacocinética, es decir, en las fases efectivas (importante recordar que el parámetro c representa la mayor efectividad de HTM o $X3$ en la eliminación de células). Por último, la constante $q1$ representa la tasa de competición entre las células tumorales y las sanas, efecto que también se tuvo en cuenta, de forma equivalente, en el modelo del crecimiento del tumor.

Dentro de la ecuación (12) se distingue $p10$, que representa la pérdida de células sanas por la quimioterapia; $p11$ representa el efecto combinado entre la quimioterapia y las células endoteliales de cara a la muerte de células sanas; y, por último, $p12$ representa la tasa de cooperación entre los antiangiogénicos y la quimioterapia en la muerte de células sanas. De la ecuación (11) puede extraerse que tanto la quimioterapia como la introducción de antiangiogénicos provoca una disminución del número de células sanas. En la siguiente tabla se presentan los valores utilizados para las constantes del estudio (procedentes de referencias [3] y [4]):

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
$\alpha 1$	0.0417
p10	$5 \cdot 10^{-9}$
p11	2.7083
p12	$4.1667 \cdot 10^{-9}$
q1	$2.925 \cdot 10^{-4}$
a1	0.0458
c	25
V	8.592 (mL)
$V_o \parallel V_{tot}$	$1000 \text{ (mm}^3\text{)} \parallel 375000 \text{ (mm}^3\text{)}$

Tabla 2-6: Parámetros del modelo de células sanas.

El código utilizado para implementar esta sección en MATLAB® es el siguiente:

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
```

```
function dXn = NormalCells(in)
```

```
Xe = in(1);
```

```
N = in(2);
```

```
Xn = in(3);
```

```
X2 = in(4);
```

```
X3 = in(5);
```

```
w = in(6);
```

```
%DATOS
```

```
alpha1 = 1/24;
```

```
p10 = (1.2e-7)/24;
```

```
p11 = (65)/24;
```

```
p12 = (1e-7)/24;
```

```
q1 = 0.00702/24;
```

```
a1 = 1.1/24;
```

```
c = 25;
```

```
global Volumen_Sangre;
```

```
V = Volumen_Sangre; %mL
```

```
Vo = 1e3;
```

```
y_max = 800;
```

```
w_max = 30;
```

```
Ve_o = 10000; %Volumen de referencia de células endoteliales
```

```
VTOTAL = 375e3; %Volumen total aproximado de un raton
```

```
%Modelo
```

```
p1 = p10 + p11*(Xe/Ve_o) + p12*(w/w_max);
```

```
y = (X2+c*X3)/V;
```

```
dXn = alpha1*Xn*log(380e3/Xn) - q1*Xn*(N/Vo) -
```

```
p1*Xn*(y/y_max) / (a1+(Xn/VTOTAL));
```

Ilustración 2-28: Código de implementación del modelo de células sanas.

El esquema de Simulink utilizado será el siguiente:

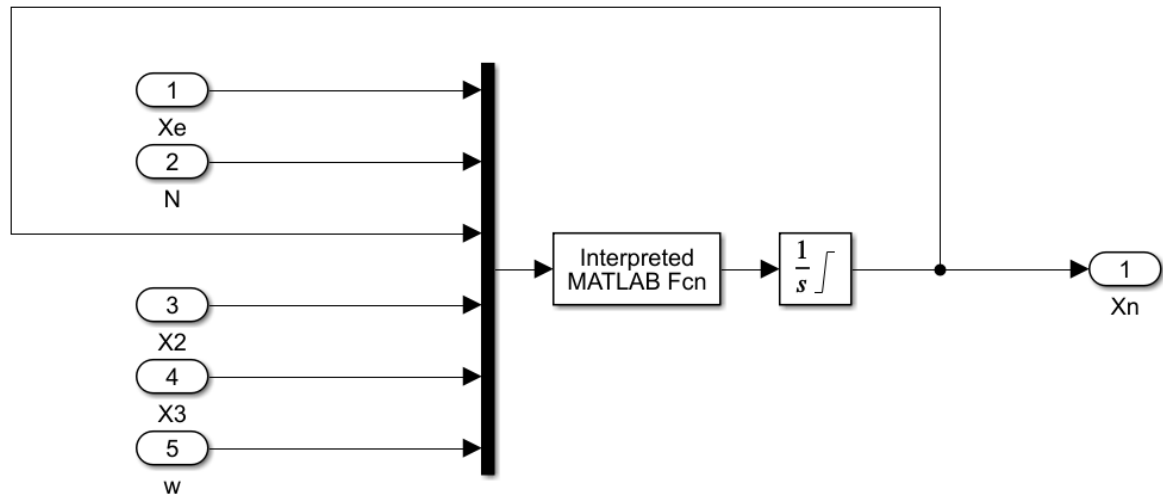


Ilustración 2-29: Esquema de Simulink (MATLAB®) de las células sanas.

A continuación, se presentarán la evolución de las células sanas para los dos casos en bucle abierto que se presentaron en el apartado 2.1.5. De esta forma, en uno de ellos se le aplicará al paciente una dosis de quimioterapia de $75\mu\text{g}$ cada dos semanas sin antiangiogénicos; mientras que, en el segundo caso, se combinará el ciclo de quimioterapia con el uso de antiangiogénicos ($500\mu\text{g}$ de forma bisemanal). Cabe recordar que las evoluciones del resto de magnitudes que son objeto de estudio pueden encontrarse en las ilustraciones 2.18-2.26.

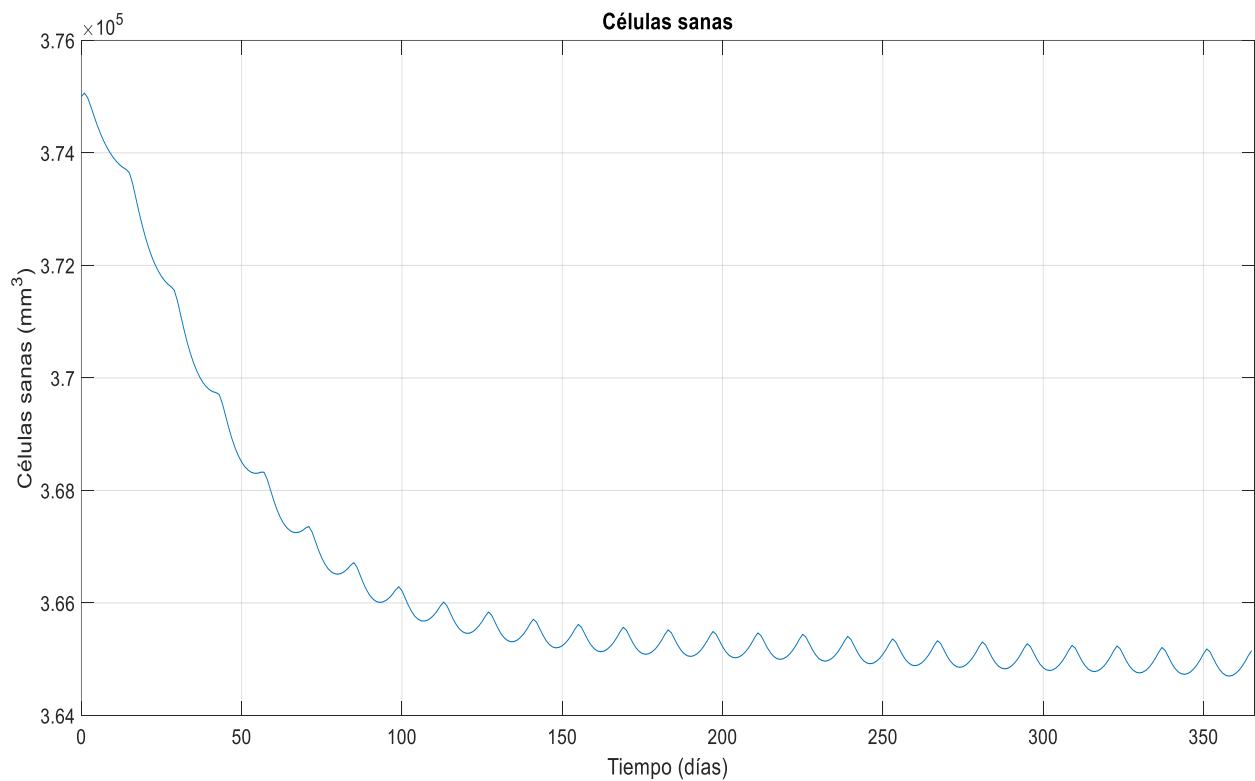


Ilustración 2-30: Evolución de las células sanas, quimio bisemanal sin antiangiogénicos (X_n).

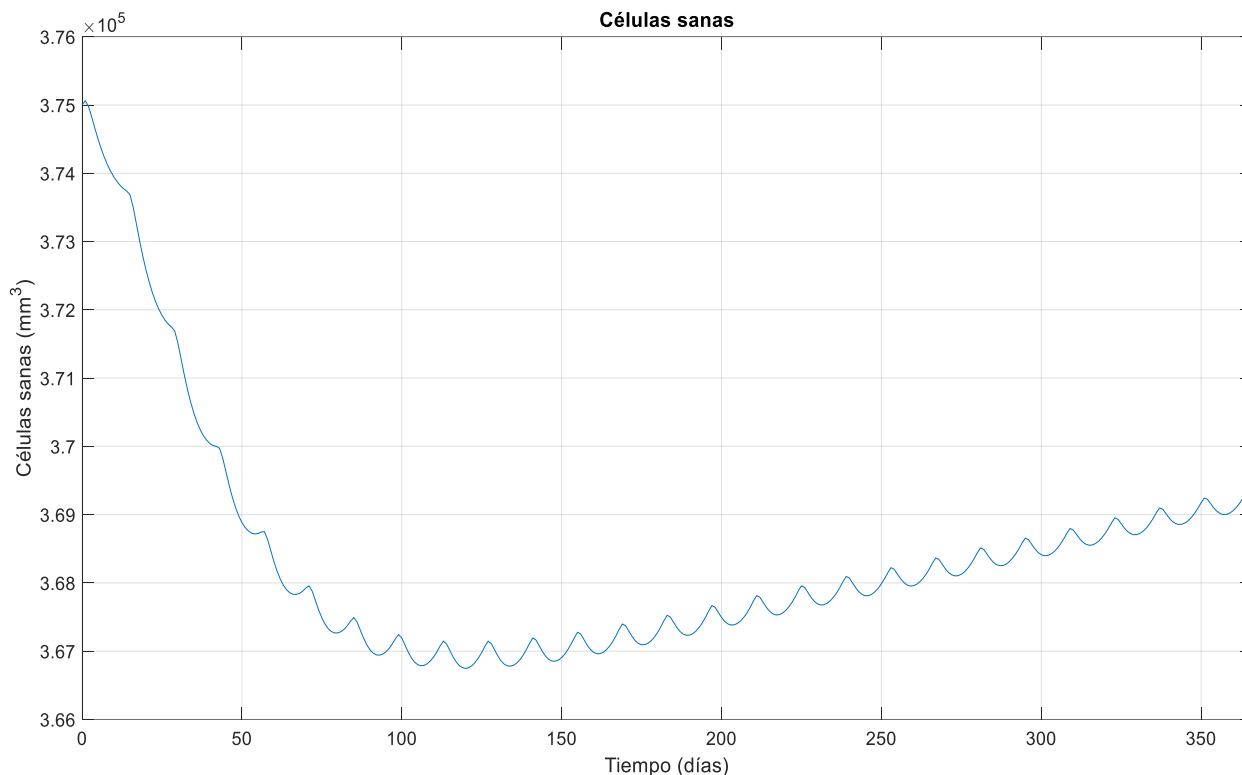


Ilustración 2-31: Evolución de las células sanas, quimio bisemanal con antiangiogénicos (Xn).

Comparando las ilustraciones 2-29 y 2-30 puede apreciarse un hecho interesante. El volumen de células sanas alcanza un valor de régimen permanente inferior al inicial para el caso en el que se aplica quimioterapia sin antiangiogénicos, mientras que este volumen se recupera para el caso en el que se usan los antiangiogénicos. Ello se debe a que la tasa de cooperación entre antiangiogénicos y quimioterapia es varios órdenes de magnitud inferior a la tasa de competición entre células tumorales y sanas.

En el primer caso, tal y como se apreció en la imagen 2-18, la quimioterapia no es capaz por si sola de reducir el tamaño del tumor (de hecho, este crece de forma moderada). De esta forma, el término asociado a la competición entre el tumor y las células sanas crece. Este hecho se compensa parcialmente con la ausencia de antiangiogénicos o que el volumen de células endoteliales no decrezca.

En el segundo caso, la combinación de medicamentos consigue reducir en cierto grado el tamaño del tumor. Este hecho provoca, a su vez, que se reduzca el valor del término asociado a la competición entre células; efecto que se ve parcialmente atenuado debido a la presencia de antiangiogénicos y la reducción de células endoteliales.

2.2. Proceso de construcción del modelo y comparativa final

En este apartado se presentará el proceso de construcción del modelo realizado, además de hacer una última comparativa que ilustre las ventajas de la introducción de los antiangiogénicos y la necesidad de profundizar en el estudio de este campo, de forma que se logren nuevos modelos matemáticos más precisos.

Las distintas secciones del modelo tienen como base los estudios realizados en los artículos [3] y [4]. Ambas publicaciones estudian métodos de optimización y modelado del cáncer y la quimioterapia. Sin embargo, los modelos que utilizan ambos artículos por separado resultan insuficientes de cara a lograr un estudio completo. En el primer caso, el modelo del artículo [3] solo contempla el uso de antiangiogénicos, lo que resultaría en una estrategia de tratamiento algo desfasada con la práctica oncológica actual. Destaca como ventaja de este modelo el hecho de que introduzca los linfocitos como parámetro de medida acerca del estado de salud del paciente y como la quimioterapia la empeora.

Por otro lado, el modelo utilizado por el artículo [4] introduce la combinación de quimioterapia y antiangiogénicos, lo que supone una estrategia más contemporánea del tratamiento del cáncer. Una clara lacra de este modelo, sin embargo, es que tenga en cuenta de forma muy escueta los efectos nocivos de la

quimioterapia. El estudio se limita a analizar la evolución de la cantidad de células sanas como medida del estado de salud del usuario y los efectos secundarios del fármaco aplicado. Este hecho resulta insuficiente de cara a un estudio completo que pudiera ser implementado en un tratamiento real.

El modelo utilizado en este estudio combina, por tanto, ambos modelos matemáticos presentados en dichos artículos. De esta forma, se consiguen combinar las ventajas de ambos y eliminar así las posibles lacras que tuvieran. Resulta importante destacar el proceso por el cual se han combinado ambos modelos matemáticamente. En el modelo matemático del artículo [3] se trabajaba con variables absolutas. Los valores iniciales de las constantes y los diferentes parámetros que gobiernan sus ecuaciones matemáticas se encuentran referidas a las de un ratón común, que sería el paciente en este estudio. El tiempo de muestreo de este modelo sería de 1 hora.

Por el contrario, en el modelo del artículo [4] se trabajan con variables incrementales, cuyos valores se encuentran en el rango $[0, 1]$; siendo 1 el valor que tuviera dicho parámetro inicialmente. Además, el tiempo de muestreo de este modelo sería de 1 día. El paciente en este caso sería genérico, ya que el uso de variables incrementales permitiría su fácil adaptación a distintas personas o especies.

La combinación de ambos modelos se ha realizado mediante el uso de variables absolutas, adaptando las partes que se encontraban en términos incrementales. Por otro lado, existen parámetros y constantes cuyos valores se han debido adaptar a la diferencia entre los tiempos de muestreo, que se ha mantenido en 1 hora. Cabe destacar que el hecho de que un modelo trabajara en variables incrementales y el otro en absolutas ha simplificado el proceso de combinación matemática y de construcción de un nuevo modelo. Es importante resaltar también que existían términos que se solapaban total o parcialmente entre ambos modelos (al fin y al cabo, ambos estudiaban la quimioterapia) de forma que se ha procedido al uso del más completo, o a la combinación de ambas partes.

El esquema de bloques completo de Simulink será el siguiente:

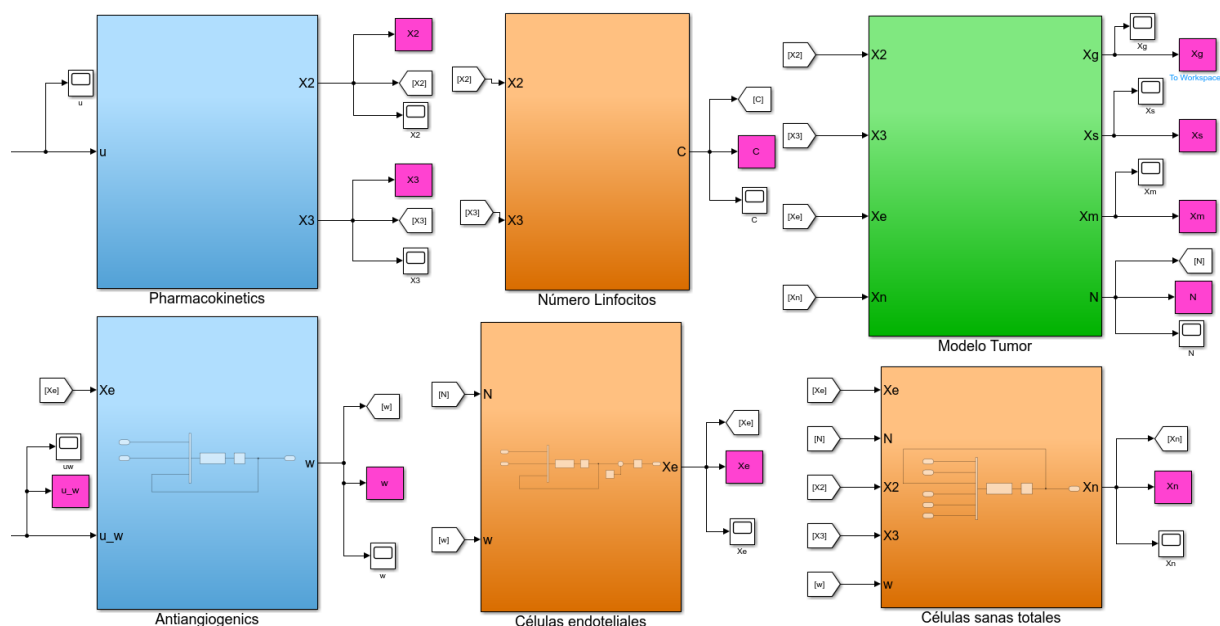


Ilustración 2-32: Esquema completo de Simulink (MATLAB®) del modelo matemático.

Una vez que el modelo completo se ha construido, se ha realizado un último estudio en bloque abierto para comprobar y constatar las ventajas de la combinación de los antiangiogénicos con la quimioterapia. En este caso se compara el crecimiento natural de un tumor cuando no se le aplica medicación alguna, con la aplicación exclusiva de antiangiogénicos.

Este caso demuestra que, aunque insuficiente para conseguir una reducción del tamaño del tumor, el uso de los antiangiogénicos es capaz de desacelerar el crecimiento tumoral. La tendencia de crecimiento de las células cancerígenas pasa de ser exponencial, a una tendencia cuasilínea. Este hecho puede constatarse por la evolución de los valores del tamaño del tumor marcados en la imagen 2-32 cada 100 días:

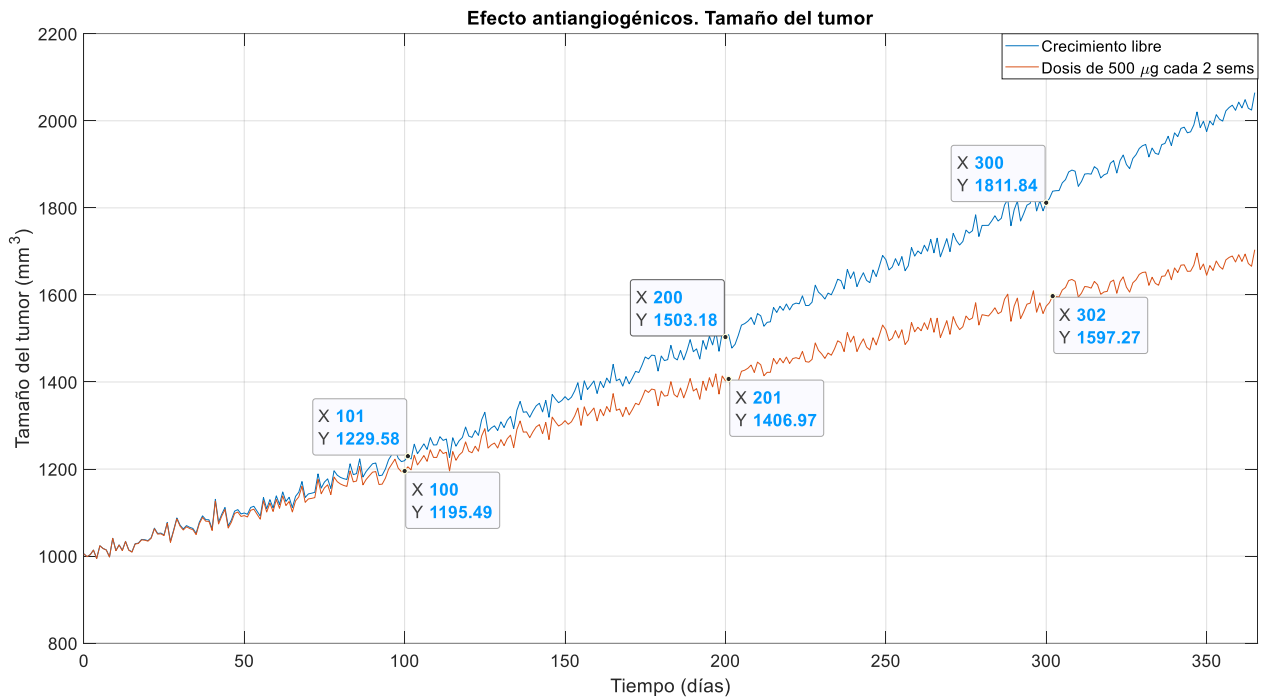


Ilustración 2-33: Comparativa de la evolución del tamaño del tumor (N). Libre y con antiangiogénicos.

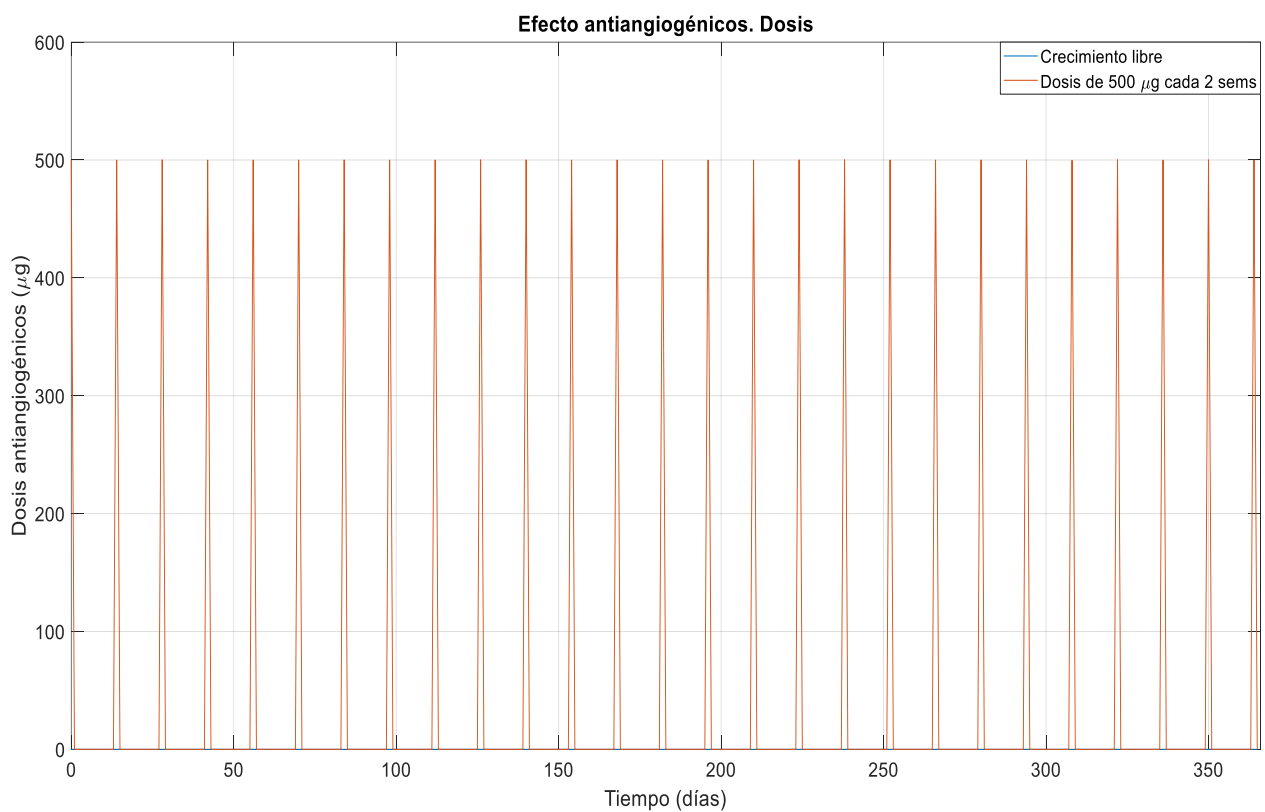


Ilustración 2-34: Dosis de antiangiogénicos (μ) aplicados en ambos casos (libre y con antiangiogénicos).

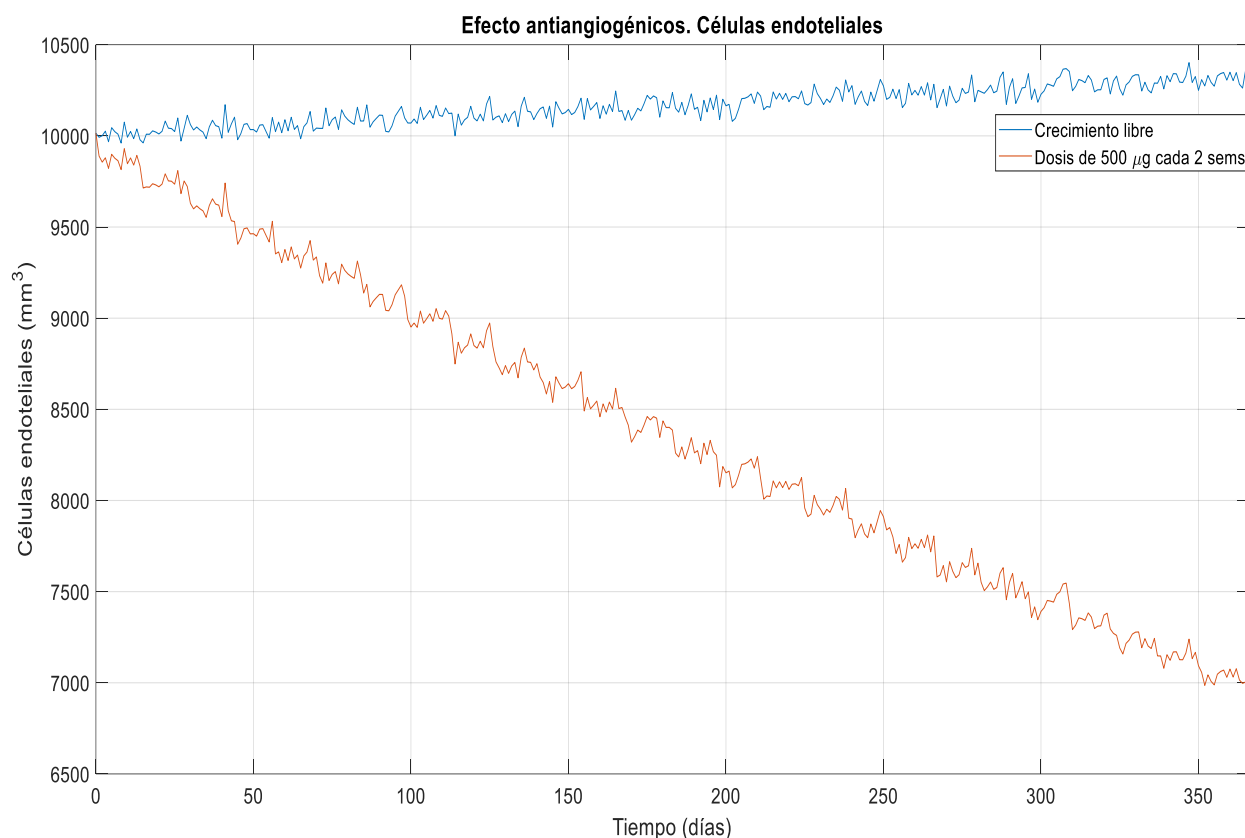


Ilustración 2-35: Evolución de las células endoteliales (Xe). Libre y con antiangiogénicos.

De la ilustración 2-34 puede extraerse un hecho que ya fue comentado anteriormente, pero cuya importancia es mayúscula. El uso de los antiangiogénicos debe hacerse de forma controlada, en la que se tenga un modelo preciso que permita anticipar la respuesta del organismo del paciente. A su vez, será necesaria una monitorización de las condiciones en las que se encuentra el usuario y cómo avanza y evoluciona.

En este apartado se han realizado varios estudios en bucle abierto con diversas estrategias de administración de fármacos. Todas estas simulaciones pueden agruparse en una de las siguientes dos categorías: el tratamiento era ineficaz ya que el tumor no disminuía a un ritmo adecuado; o el tratamiento era demasiado agresivo, que, si bien lograba una reducción del tumor, lo realizaba a costa de una administración de fármaco demasiado intensa que daba lugar a efectos secundarios graves.

Queda constatado que la aplicación de tratamientos en bucle abierto tiene una utilidad y eficacia limitada. Es por ello por lo que en el siguiente apartado del estudio se procederá a analizar el uso de bucles de control que permitan optimizar el tratamiento. Es importante destacar que el uso de algoritmos de control requerirá de unos modelos matemáticos precisos, por lo que todos los análisis en bucle abierto realizados tenían el objetivo de lograr una validación de estos.

3 VALIDACIÓN DEL MODELO (MONTECARLO)

Como paso final en la validación del modelo matemático construido en el apartado anterior, se ha procedido a la realización de una serie de simulaciones de Montecarlo. En este estudio se han distinguido cuatro casos o situaciones que se emplearán para validar el modelo: quimioterapia de dosis constante en la que se va variando el intervalo de tiempo entre administraciones de fármaco sucesivas, quimioterapia equiespaciada en el tiempo con dosis de medicamento variable, tratamiento de quimioterapia fijo (en dosis y tiempo entre administraciones) con dosis de antiangiogénicos crecientes, y dosis de quimioterapia fija (dosis y tiempo) con pacientes de diferentes tamaños (la variación del tamaño del organismo se logra modificando el valor de la cantidad de sangre en el organismo).

En cada uno de estos casos se han realizado entre 200 y 210 simulaciones (en función del caso). Particularmente, se han ido variando los valores de los parámetros expuestos anteriormente (dosis, tiempo entre administraciones, cantidad de sangre, etc.) y se han realizado 10 simulaciones para cada valor. Como el modelo matemático construido en Simulink (MATLAB®) tiene incluido bloques que introducen un cierto error en distintas magnitudes de las ecuaciones matemáticas, se ha procurado variar la semilla de dichos generadores de números aleatorios para así lograr simulaciones verdaderamente diferentes.

A su vez, para cada uno de los valores de estudio, se ha calculado el valor medio de sus 10 simulaciones asociadas, para poder estudiar la variación de la media de las simulaciones. Debe destacarse que el ruido se introdujo mediante bloques de ruido blanco. A su vez, se han impuesto bloques de saturación para asegurar que variables como el volumen de células en determinados estados de división no alcancen valores negativos.

El esquema de Simulink empleado es derivado del que se utilizó en el apartado anterior para la realización de las simulaciones en bucle abierto. Se tuvo que modificar para permitir variar los distintos parámetros que han permitido realizar el estudio de Montecarlo:

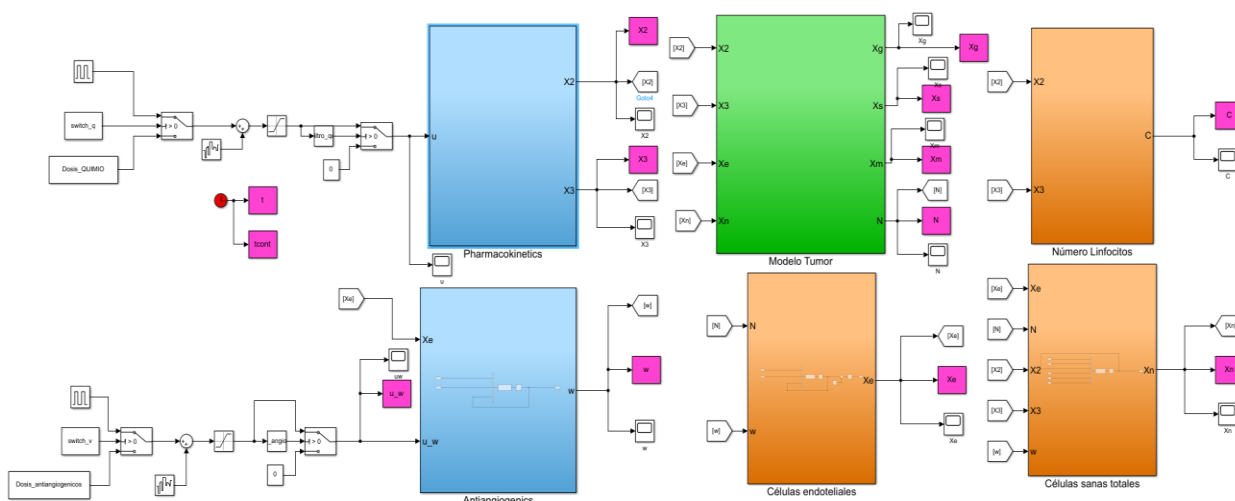


Ilustración 3-1: Esquema de Simulink (MATLAB®) para las simulaciones de Montecarlo.

El código que ha permitido implementar este análisis de Montecarlo se encuentra en el Anexo I del presente documento.

3.1. Montecarlo I: Tiempo entre dosis de quimioterapia

En este caso, se ha ido variando el tiempo entre aplicaciones sucesivas de quimioterapia, cuya cantidad de fármaco se ha fijado en $75\mu\text{g}$. En este caso no se le administrarán antiangiogénicos al paciente. El estudio irá recogiendo los valores finales del tamaño total del tumor y del número de linfocitos al finalizar un año de tratamiento, para cada una de las simulaciones realizadas. El resultado de las simulaciones es el siguiente:

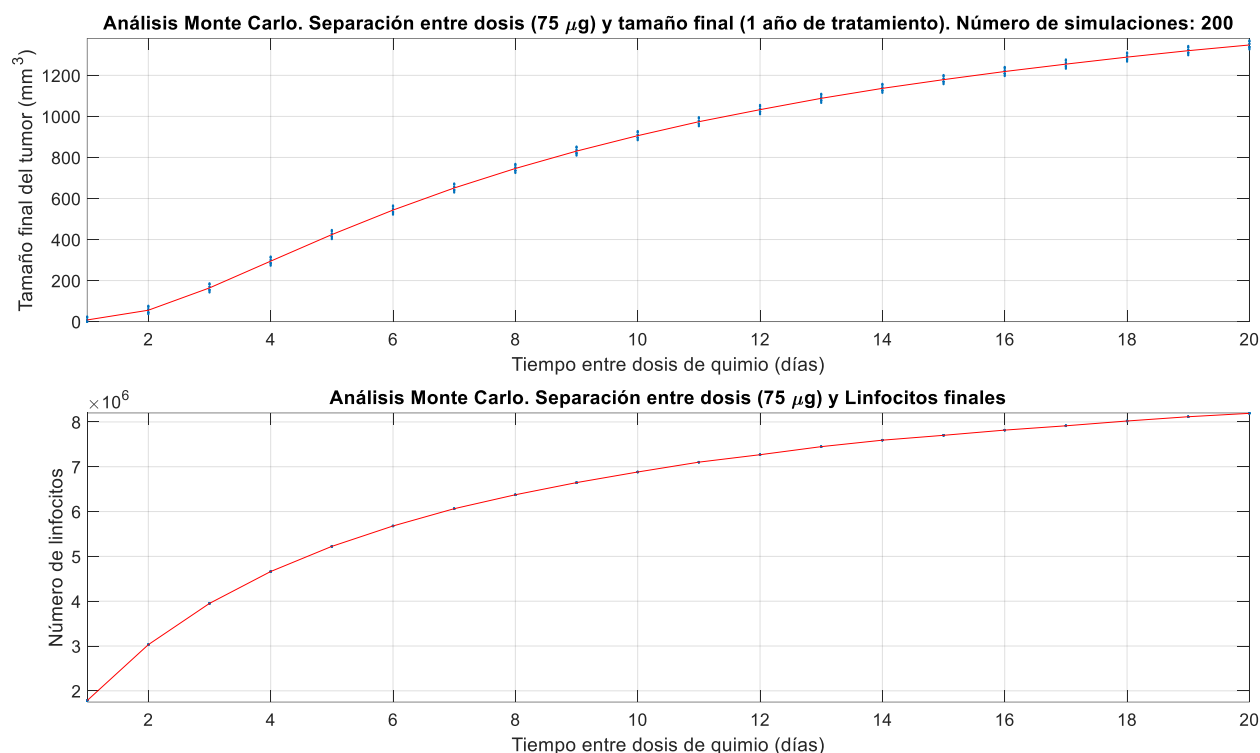


Ilustración 3-2: Simulación de Montecarlo I. Tiempo entre dosis de quimioterapia.

Cabe destacar que, como fue indicado anteriormente, se han realizado diez simulaciones para cada uno de los valores (en días) de separación entre la aplicación de dosis sucesivas de fármaco.

Esta simulación arroja varias conclusiones acerca del modelo y del tratamiento:

- La cantidad de dosis de quimioterapia, siempre que esta esté dentro del rango de valores límites del paciente, no podrá caracterizarse como alta o baja únicamente atendiendo al valor número de fármaco administrado. El intervalo de tiempo entre dosis sucesivas será igual de crítica de cara a caracterizar la agresividad del tratamiento. Este hecho queda constatado por la evolución de la cantidad de linfocitos. Para valores bajos de separación entre administraciones, la cantidad de este tipo de células del sistema inmunológico bajan del límite de seguridad del 40% del valor inicial. Para valores altos de separación, la caída de este tipo de células será limitada, pero el tumor decrecerá en muy poca cantidad (llegando incluso a crecer para valores extremadamente altos de tiempo).
- Una correcta aplicación del tratamiento tendrá en cuenta el efecto de la quimioterapia sobre los linfocitos y el tamaño final del tumor. Ambos parámetros tendrán intereses contrapuestos: si se incrementa la reducción del tumor, también se incrementará la bajada en el número de linfocitos. El tratamiento óptimo será aquel que logre hallar un punto de compromiso entre ambas tendencias, de forma que se logre el tratamiento más intenso posible, que no ponga en peligro la salud del paciente reduciendo sus linfocitos por debajo del rango de seguridad (40% del valor inicial).

3.2. Montecarlo II: Dosis de quimioterapia

Este estudio será la otra cara de la moneda con respecto al anterior. En este caso, el tiempo entre administraciones sucesivas se mantiene en 7 días, mientras se va variando la cantidad de TM administrada. Los valores de fármaco variarán dentro del rango aceptables para el paciente, en este caso, un ratón común. Los distintos valores administrados serán los siguientes:

$$\text{Vector_Dosis}(\mu\text{g}) = [10;25;50;75;100;125;150;175;200;225;250;275;300;350;400;450;500;600;700;800] \quad (14)$$

El resultado obtenido será el siguiente:

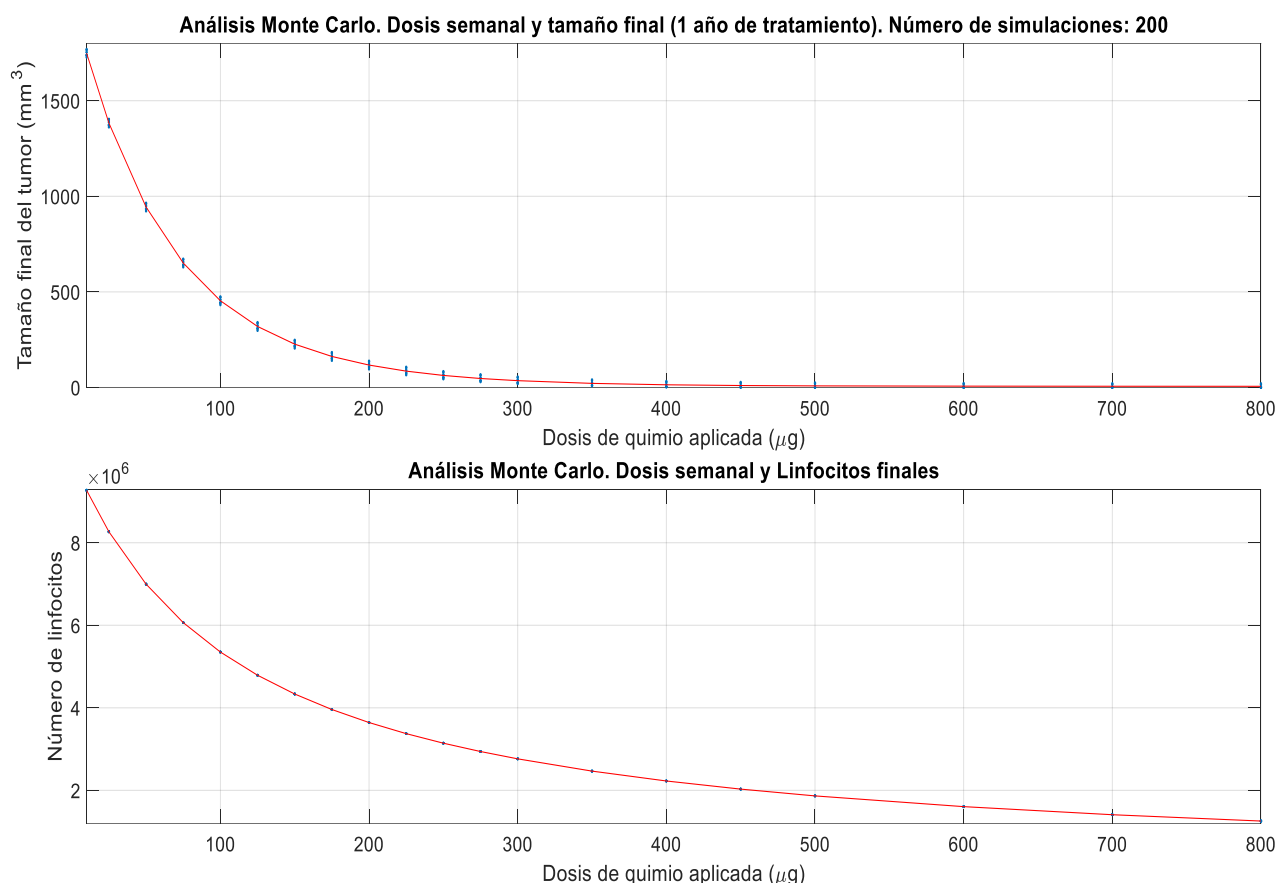


Ilustración 3-3: Simulación de Montecarlo II. Dosis de TM variable, equiespaciada temporalmente.

En este caso, también se han realizado diez simulaciones para cada uno de los valores de dosis administrados. Como fue indicado al comienzo del apartado, se han ido modificando la semilla de los bloques de ruido de forma que cada simulación sea diferente a la anterior.

Este estudio confirma las conclusiones del apartado anterior. La intensidad del tratamiento, su efectividad reduciendo el tumor y la magnitud de los efectos secundarios dependerá del binomio cantidad de dosis administrada – tiempo entre aplicaciones sucesivas.

En este caso, un aumento de la dosis administrada provocará una mayor reducción final del tumor, mientras que también provocará que la cantidad final de linfocitos sea menor. Esta tendencia es complementaria a la estudiada en el apartado 3.1 respecto al tiempo entre administraciones. Un controlador óptimo, por tanto, logrará un equilibrio entre ambos efectos, hallando un compromiso siempre dentro de la seguridad.

3.3. Montecarlo III: Dosis de antiangiogénicos

En este apartado, se realizará una nueva simulación de Montecarlo. En este caso, se pretenderá validar y comprobar el funcionamiento de la administración de antiangiogénicos, su farmacocinética y su interacción con las células endoteliales.

En este estudio, se ha impuesto un ciclo de quimioterapia ligero, a través de una dosis de 25 μg administrada de forma semanal (de la ilustración 3-3 puede comprobarse que este ciclo no sería capaz, por si solo de lograr una reducción del tumor, ya que el tamaño final del tumor llegaría a los 1400 mm^3). Cabe recordar en este punto que el tamaño inicial del tumor durante todo este proyecto fue establecido en 1000 mm^3 . El resultado del análisis de Monte Carlo sería el siguiente:

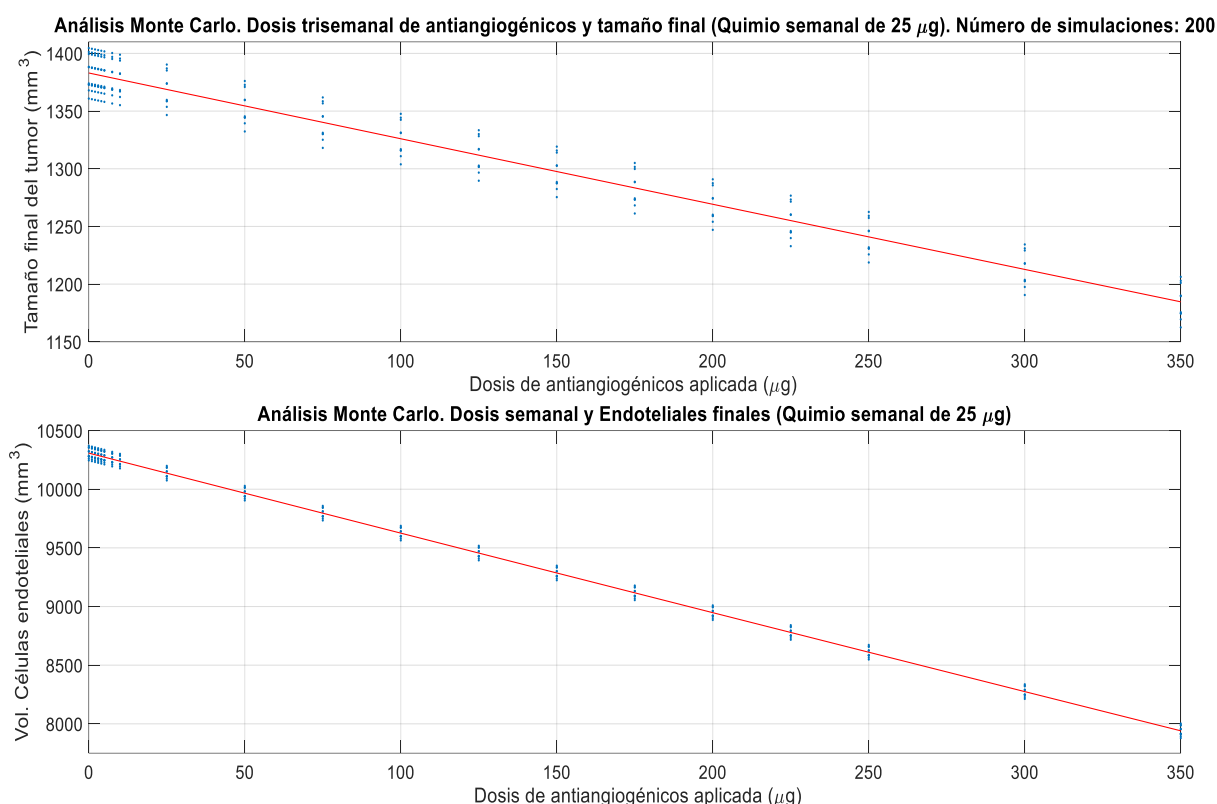


Ilustración 3-4: Simulación de Montecarlo III. Dosis variable de antiangiogénicos.

Al igual que en los apartados anteriores, se han realizado 10 simulaciones para cada uno de los valores de antiangiogénicos administrados. Dichas cantidades son las siguientes:

$$\text{Dosis_antiangiogenicos}(\mu\text{g}) = [0;1;2;3;4;5;7.5;10;25;50;75;100;125;150;175;200;225;250;300;350] \quad (15)$$

Este análisis confirma ciertos aspectos del tratamiento que ya han sido mencionados anteriormente. En primer lugar, los antiangiogénicos no deben ser usados como fármaco principal durante el tratamiento como el cáncer. Su papel se limita a ser un complemento de la quimioterapia, ya que permitiría acelerar el tratamiento y la reducción del tumor, sin incurrir en un aumento de la dosis de TM administrada.

Otro hecho que arroja este estudio es que un aumento limitado de la dosis de antiangiogénicos administrada puede llegar a provocar una reducción importante de la cantidad final de células endoteliales. Es por ello por lo que este fármaco debe ser utilizado con cierta cautela, evitando que los posibles beneficios de su uso no se vean superados por los efectos secundarios que pueda ocasionarle al paciente.

3.4. Montecarlo IV: Tamaño (sangre) del paciente

Este análisis de Montecarlo es diferente a los anteriores debido a que no estudia cómo afectan variaciones de dosis del medicamento y el tiempo entre administraciones del tratamiento. Este caso quiere comprobar como diferentes pacientes tendrían diferentes respuestas ante un mismo paciente. En efecto, una parte crucial de la optimización del tratamiento constituiría la personalización de este, de forma que la estrategia elegida fuera la mejor para la casuística de cada usuario.

Se ha procedido a estudiar como un diferente tamaño del organismo del paciente interviene en la evolución anual de la quimioterapia. Esta variabilidad del tamaño del ratón se ha reflejado mediante distintos valores de la volemia (cantidad de sangre total en el organismo) del mismo. Cabe destacar que un ratón común, como fue mencionado en el apartado 2, tiene una volemia media de 8.592 mL de sangre. Los valores utilizados serán los siguientes:

$$\text{Sangre (mL)} = [7.5; 7.65; 7.75; 7.85; 8; 8.1; 8.25; 8.4; 8.592; 8.7; 8.8; 8.9; 9; 9.15; 9.25; 9.35; 9.5; 9.6; 9.75; 9.85; 10] \quad (16)$$

El resultado de este análisis sería el siguiente:

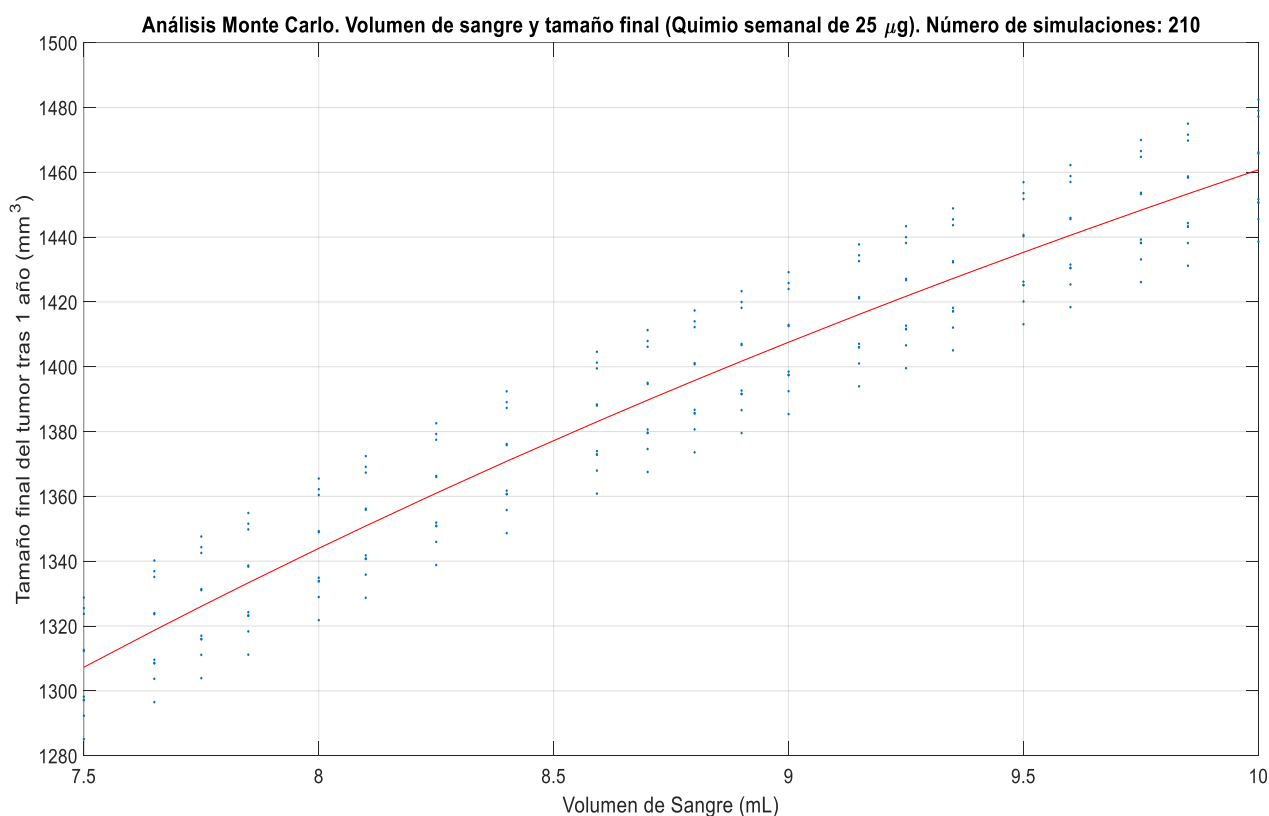


Ilustración 3-5: Simulación de Montecarlo IV. Volemia variable.

Se han realizado 10 simulaciones para cada uno de los 21 posibles valores de volemia. Cabe destacar que el ciclo de quimioterapia administrado consistiría en 25 μ g de TM de forma semanal (sin antiangiogénicos), lo que resultaría un tratamiento ligero (e incapaz de hacer que el tumor se redujera).

Este análisis arroja una conclusión clara, a medida que la volemia del paciente aumenta (y, por tanto, el tamaño de su organismo es mayor), el ciclo de quimioterapia se hace cada vez menos eficaz. Queda patente el hecho de que una parte clave de lograr un tratamiento y ciclo de quimioterapia óptimos, radicaría en el cálculo y personalización de los parámetros que gobiernan el modelo matemático implementado. Puede comprobarse como pequeñas variaciones en la volemia puede dar lugar a variaciones importantes en el tamaño final del tumor.

4 CONTROL PREDICTIVO (MPC)

En este apartado se procederá a la aplicación de técnicas de control avanzado para lograr una optimización del tratamiento, de forma que se administren los fármacos con una dosificación que acelere la reducción del tumor todo lo posible, siempre dentro de los márgenes de la seguridad. De esta manera, el controlador deberá tener en cuenta los efectos secundarios que estos medicamentos provocan y deberá ajustar las dosis para lograr un equilibrio entre la seguridad y la eficacia.

El algoritmo de control aplicado será el control predictivo. Este controlador supone una estrategia avanzada de control óptimo en la que el algoritmo es capaz de regular un sistema multivariable. El controlador dispondrá de un modelo matemático que le permita predecir el comportamiento del sistema, en este caso el crecimiento tumoral, la interacción entre fármacos administrados y organismo, y los efectos secundarios de los medicamentos.

Es un controlador indicado para sistemas MIMO (múltiples entradas y múltiples salidas). El sistema de este estudio entraría dentro de esta categoría ya que las dosis de quimioterapia y antiangiogénicos administrados constituirían las entradas del sistema; mientras que variables como el tamaño del tumor, cantidad de linfocitos, de células endoteliales, etc., supondrían las diferentes salidas del sistema.

Este tipo de controlador destaca también por su habilidad de imponer restricciones a las diferentes variables. Este aspecto resultará muy importante en este estudio, pues permitirá acotar los valores de las dosis de medicación administrada. Por otro lado, estas restricciones también podrán ser impuestas a las salidas del sistema, de forma que el controlador ajuste las dosis que aplica para que dichas variables no salgan del rango de valores indicados (en este estudio este aspecto será útil de cara a la regulación de los efectos secundarios como las células endoteliales o los linfocitos).

Como se ha indicado, el algoritmo de control requerirá de un modelo del sistema. Es de extrema importancia que dicho modelo matemático sea preciso, para poder asegurar un buen comportamiento del tratamiento en bucle cerrado. Es por ello por lo que este estudio ha dedicado tanto esfuerzo en la construcción de un modelo adecuado y fiel, que refleje con precisión la interacción entre el organismo y los medicamentos. El esquema de Simulink de este apartado fue modificado para permitir introducir el control predictivo propio de Simulink (MATLAB®):

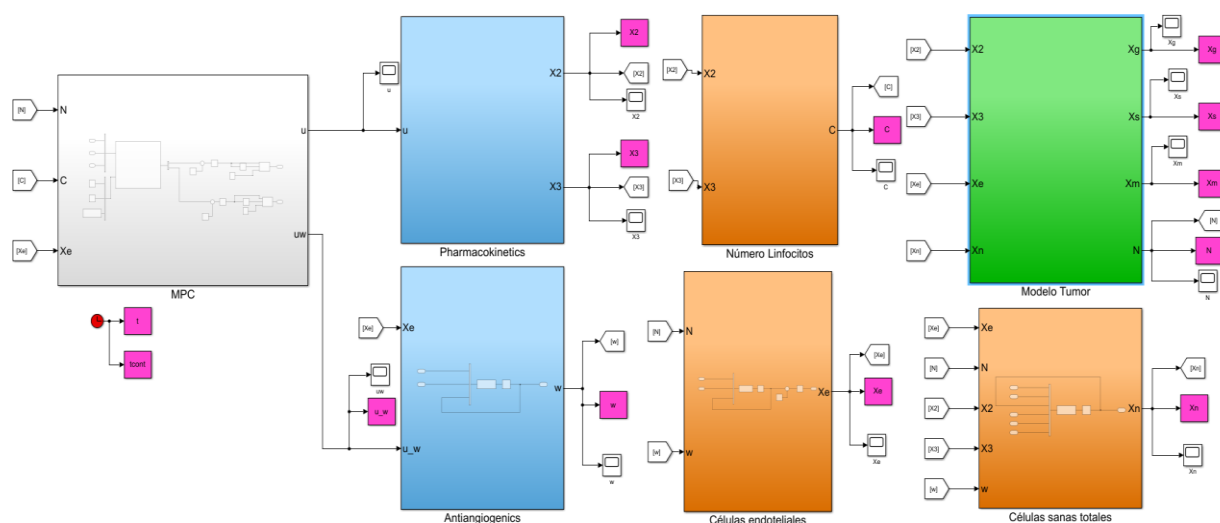


Ilustración 4-1: Esquema de Simulink (MATLAB®) del MPC I.

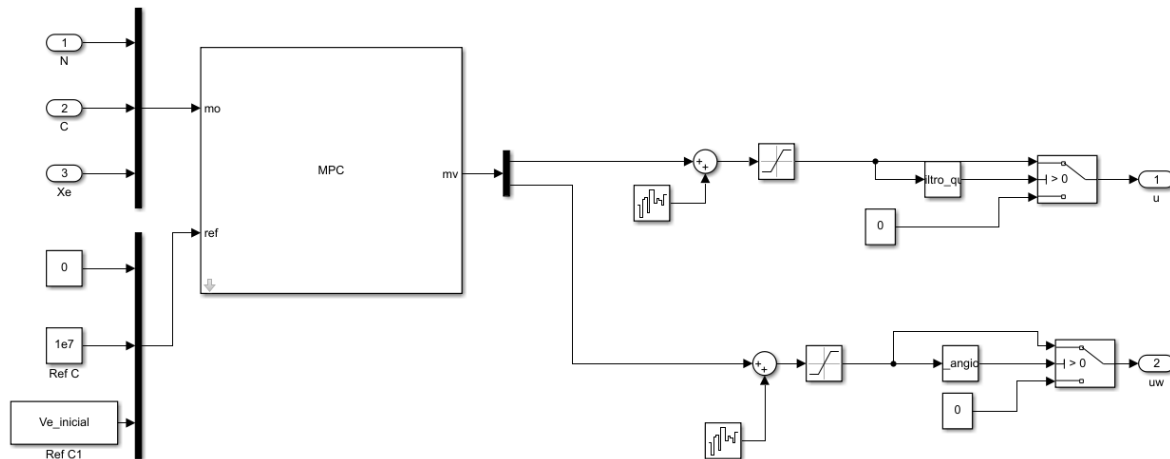


Ilustración 4-2: Esquema de Simulink (MATLAB®) del MPC II.

Puede comprobarse en la ilustración 4-2 que el bloque MPC requiere que se le indiquen las referencias para cada una de las variables de salida del sistema. La referencia del tamaño del tumor se ha indicado como 0, debido a que se tiene como objetivo que el tumor se elimine. Por otro lado, se introducen como variables de salida del sistema el número de linfocitos (cuyo valor de referencia se indica como el inicial) y el volumen de células endoteliales (cuya referencia también será el volumen inicial).

Un correcto funcionamiento del controlador implicará un correcto ajuste del algoritmo. La interfaz de Simulink permite ajustar los distintos parámetros internos para controlar el funcionamiento del MPC.

Por ejemplo, se ha establecido que el horizonte de predicción del controlador sea de 40 días, de forma que el algoritmo haga predicciones empleando el modelo matemático que tiene del sistema a 40 días vista. Esto le permitirá ajustar las señales de control que se le aplican al sistema, para evitar que cualquier variable se salga del rango indicado (en este caso, las señales de control serán las dosis de quimioterapia y los antiangiogénicos administrados).

Otro aspecto muy importante que fue comentado antes es el de las restricciones del sistema:

- Variables de control:
 - Quimioterapia: El valor de la dosis administrada deberá estar comprendida entre los 0 y los 800 μ g de fármaco.
 - Antiangiogénicos: El valor de la dosis de antiangiogénicos debe estar comprendida entre los 0 y los 40 μ g (como se trató en el apartado 2.1.4, la dosis diaria máxima de este tipo de medicamento sería de esa cantidad) [5].
- Salidas del sistema:
 - Tamaño del tumor: No se especifica restricciones en los valores del tamaño del tumor.
 - Número de linfocitos: Se establecen que la cantidad mínima de linfocitos debe ser del 40% del valor inicial, lo que en el caso del ratón común supone unos $4 \cdot 10^6$ células de esta clase.
 - Volumen de células endoteliales: En este caso, el volumen no debería ser inferior al 60% del valor inicial, lo que supone un límite inferior de 6000 mm³.

Todas estas restricciones se han especificado que son de tipo hard, es decir, que el controlador debe trabajar para que ninguna de estas magnitudes las incumpla.

Por otro lado, será necesario indicarle al controlador los pesos que tienen cada una de las magnitudes de cara a que alcancen sus referencias. De esta forma, se ha establecido que el tamaño del tumor sea la magnitud de salida con mayor peso y, en menor medida, los antiangiogénicos y las células endoteliales.

Es importante destacar que el tiempo de muestreo del controlador será de 1 día y que, al igual que en el resto de este documento, los tratamientos tendrán una duración de un año.

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos de la simulación. En primer lugar, se mostrarán la evolución temporal del tumor utilizando este nuevo modelo (con uso de antiangiogénicos) y se comparará con los resultados obtenidos con un modelo más sencillo que no tenía en cuenta el uso de este tipo de fármacos:

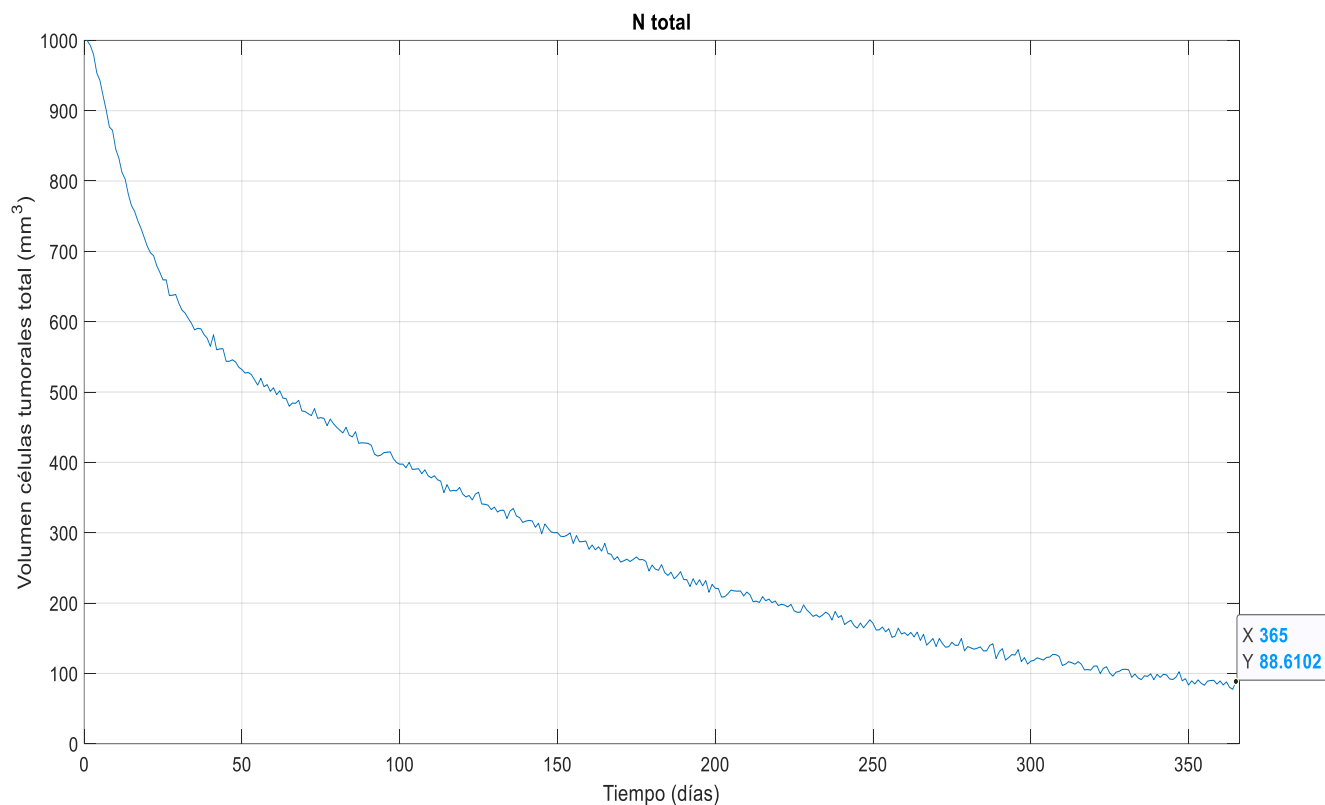


Ilustración 4-3: Evolución temporal del tamaño del tumor (N).

Si se compara esta gráfica con la perteneciente al otro caso mencionado:

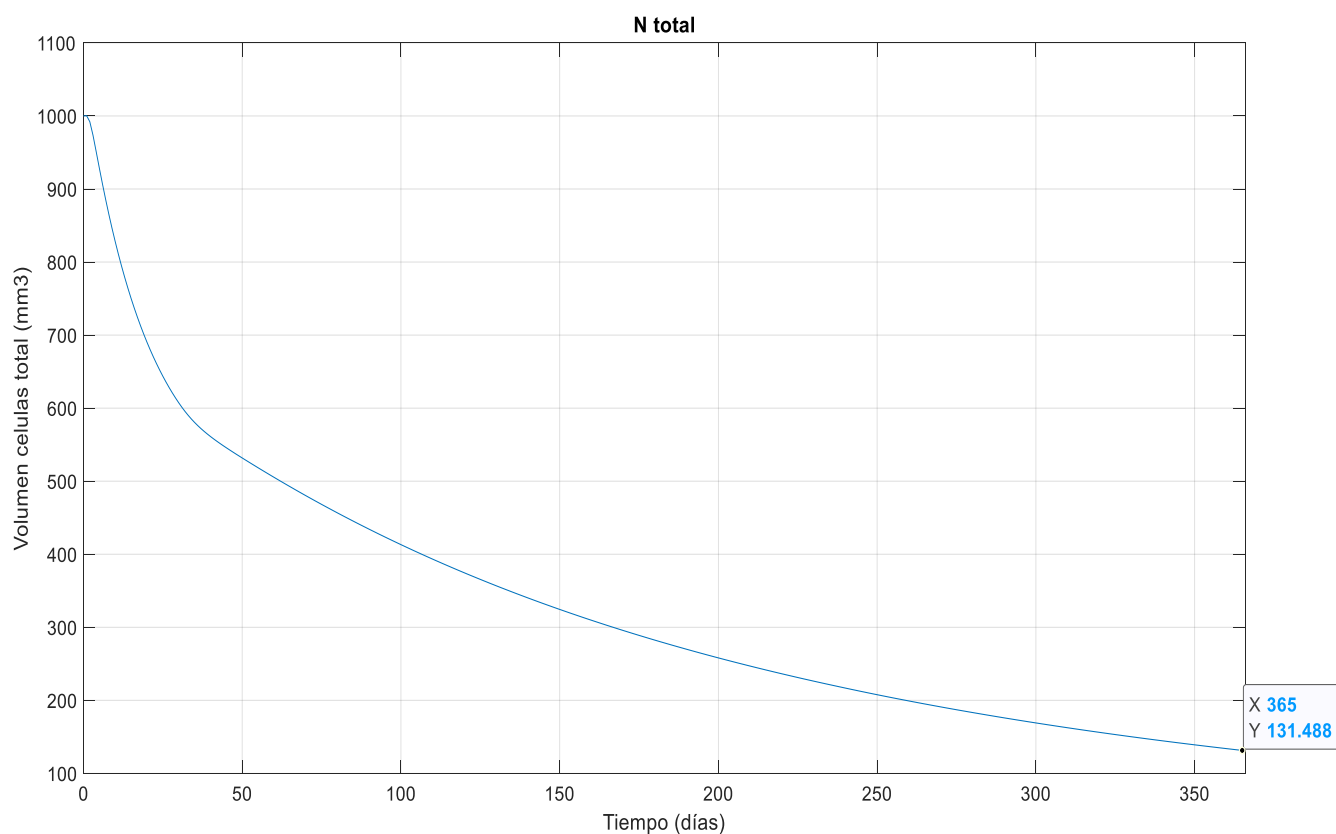


Ilustración 4-4: Evolución temporal del tamaño del tumor (modelo sencillo y sin antiangiogénicos).

De la imagen 4-3 puede extraerse que el ciclo de quimioterapia administrado tiene una eficacia muy elevada. En un año de tratamiento consigue reducirse el tamaño del tumor en un 91.14%. Esta gran reducción permitiría una posterior intervención quirúrgica más sencilla para eliminar el remanente del tumor.

Por otro lado, gracias a la ilustración 4-4, queda constatado como el uso de antiangiogénicos consigue aumentar la eficacia del tratamiento. El controlador establecido tenía las mismas restricciones en cuanto a dosis de quimioterapia aplicada y cantidad de linfocitos del organismo del paciente. En este caso, la combinación de ambos fármacos consigue una reducción adicional del 32.61% si se comparan los tamaños finales del tumor al cabo de un año de tratamiento.

A continuación, se mostrarán la evolución del resto de magnitudes del modelo matemático asociados a la simulación de la ilustración 4-3:

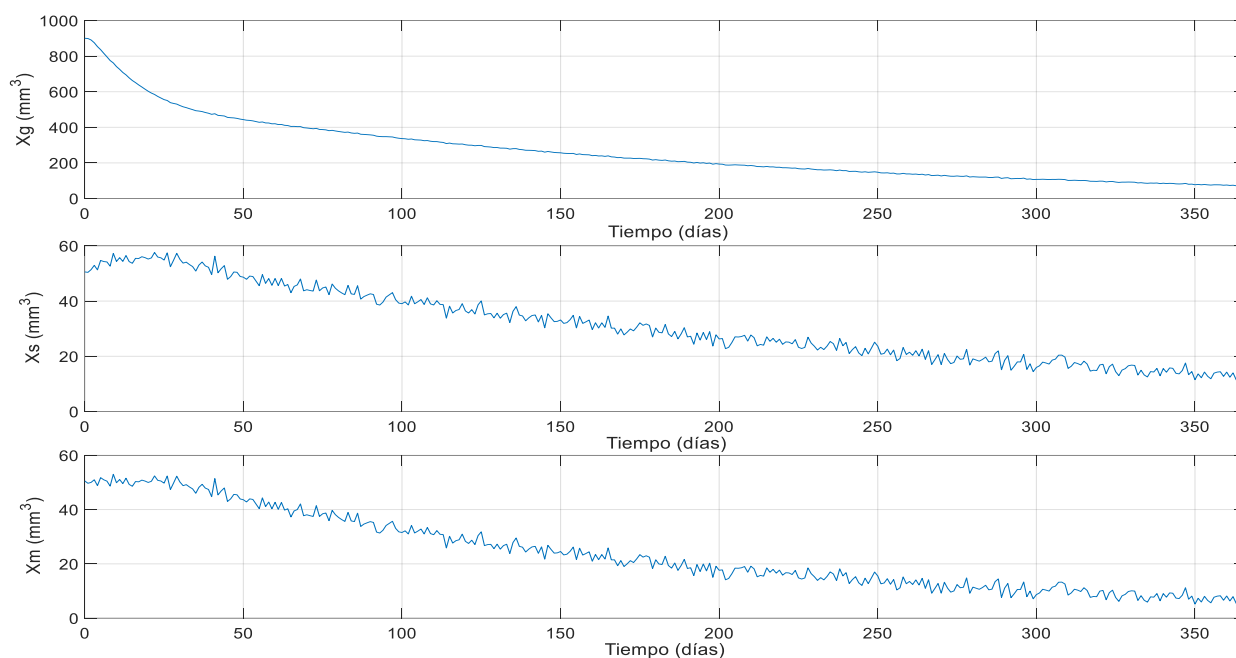


Ilustración 4-5: Evolución de los estados de división celular.

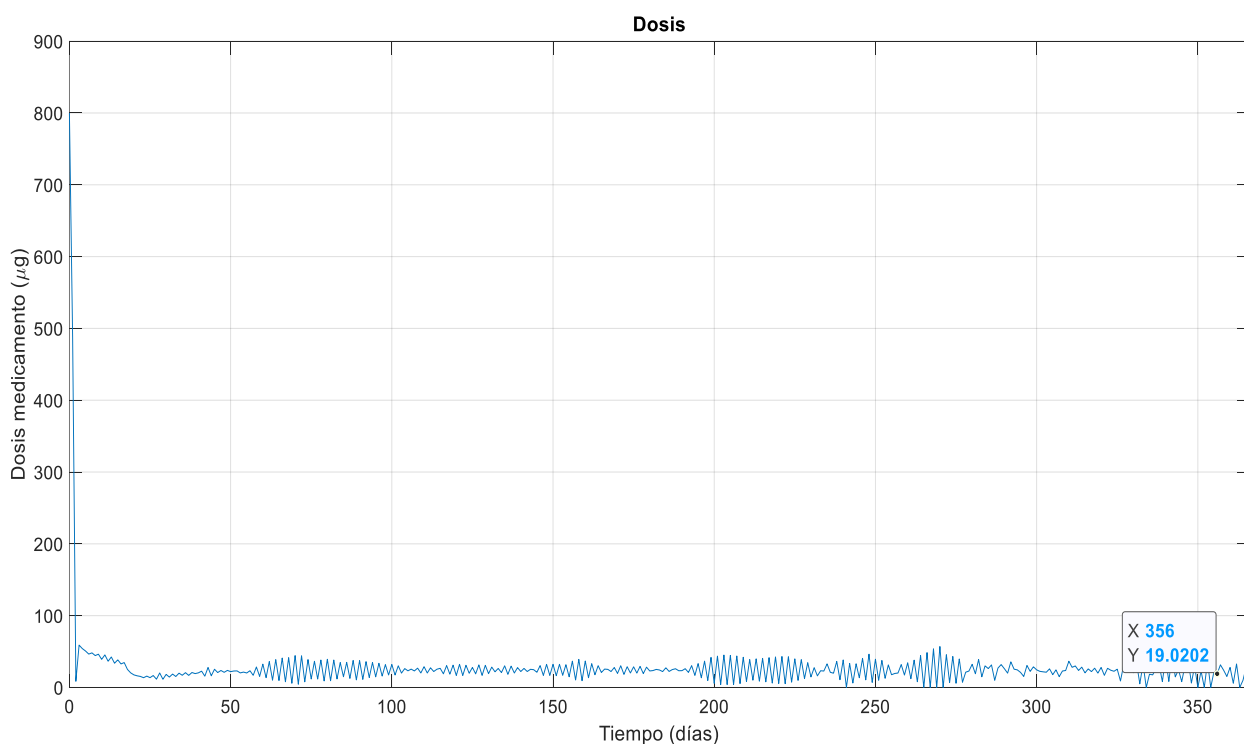


Ilustración 4-6: Dosis de quimioterapia administrada (u).

Puede observarse en la ilustración 4-6 que el ciclo de quimioterapia administrado por el controlador consistirá (excepto por una primera dosis elevada) de dosis pequeñas aplicadas de forma diaria. Este hecho va en consonancia con los nuevos métodos de quimioterapia que se están investigando (de forma más bien empírica) y que se están utilizando. En efecto, dosis pequeñas con poco intervalo temporal entre aplicaciones parece ser una estrategia más eficaz y que, a su vez, parece reducir los efectos secundarios [6].

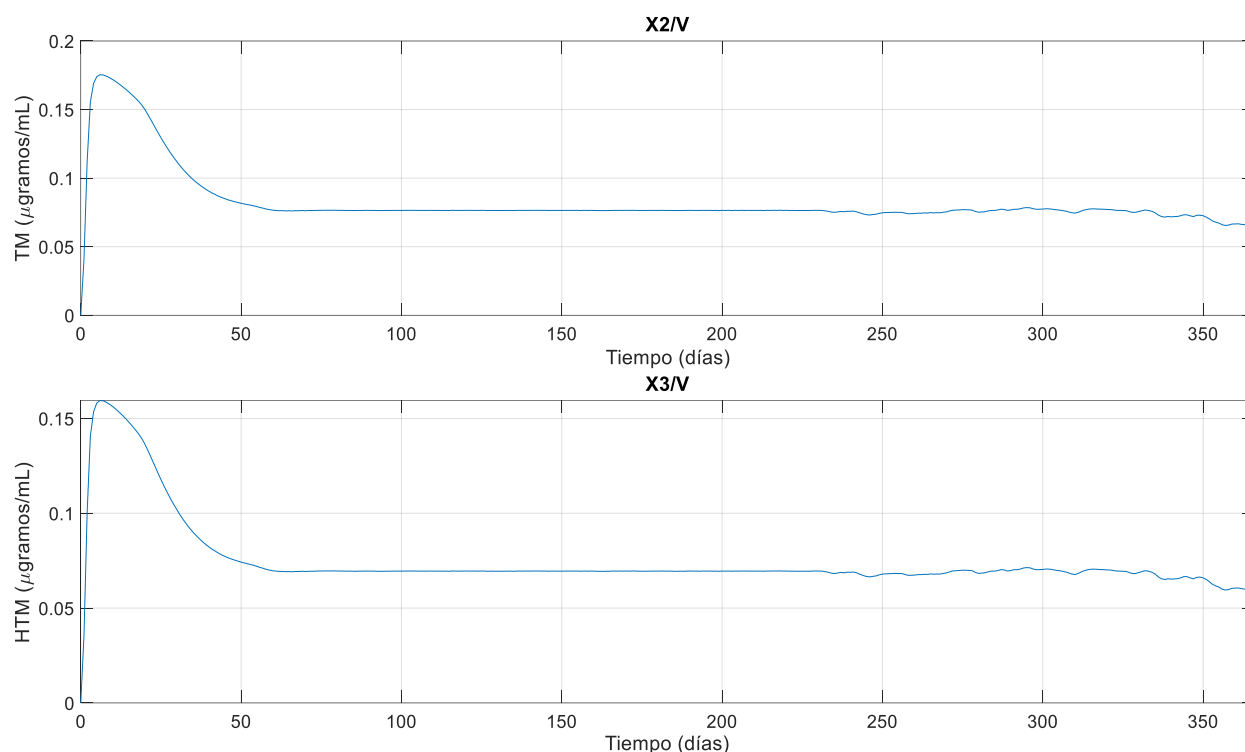


Ilustración 4-7: Estados de la farmacocinética de la quimioterapia administrada.

La medida de los efectos secundarios del ciclo de quimioterapia administrado podrá constatararse mediante los linfocitos:

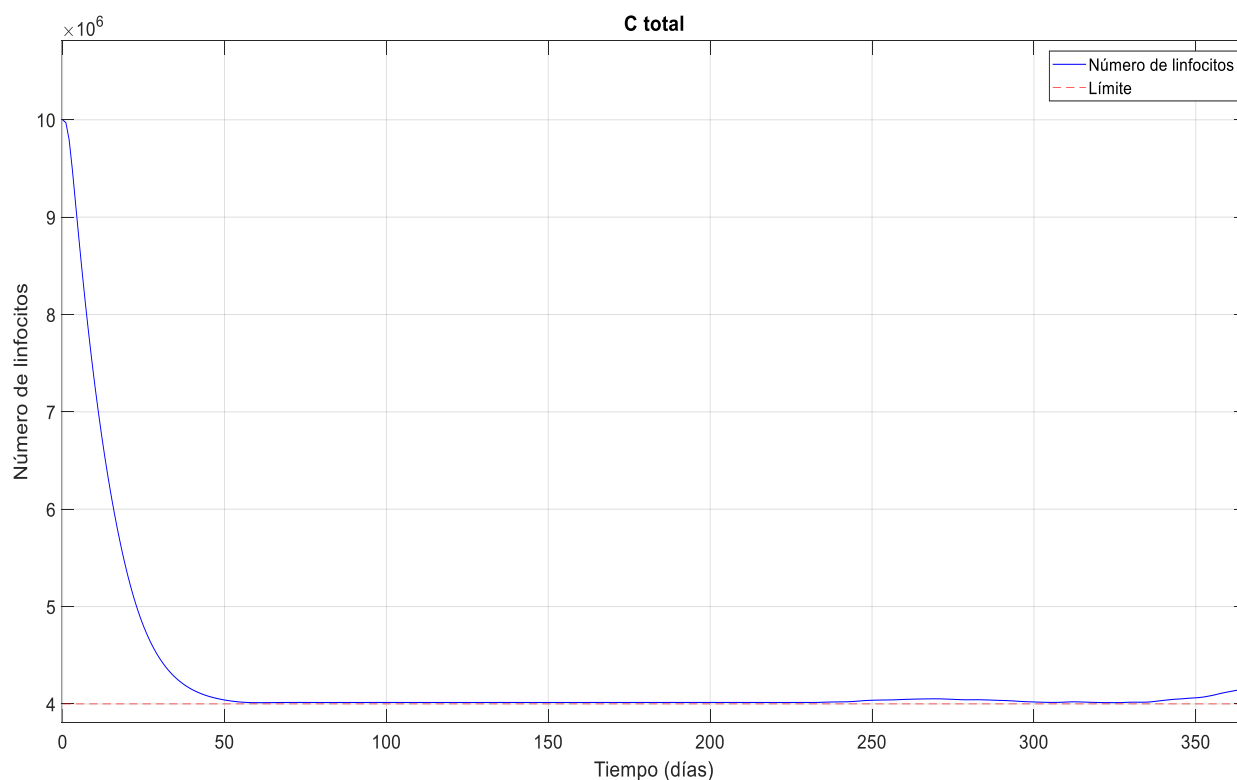


Ilustración 4-8: Evolución de los linfocitos (C).

En la ilustración 4-8 queda constatado que la cantidad de linfocitos nunca cruza el límite de las $4 \cdot 10^6$ células de este tipo. Esto supone que el número de esta clase de células del sistema inmunológico nunca se reduce por debajo del nivel de seguridad del 40% de la cantidad original. Este hecho asegura que se están limitando lo máximo posible los efectos secundarios nocivos sobre el organismo del paciente.

Esta estrategia de control, por tanto, está consiguiendo obtener un tratamiento muy eficaz (como se vio en la ilustración 4-3), que a su vez limita lo máximo posible los efectos secundarios (y que estos siempre se mantengan siempre por encima de un nivel de seguridad).

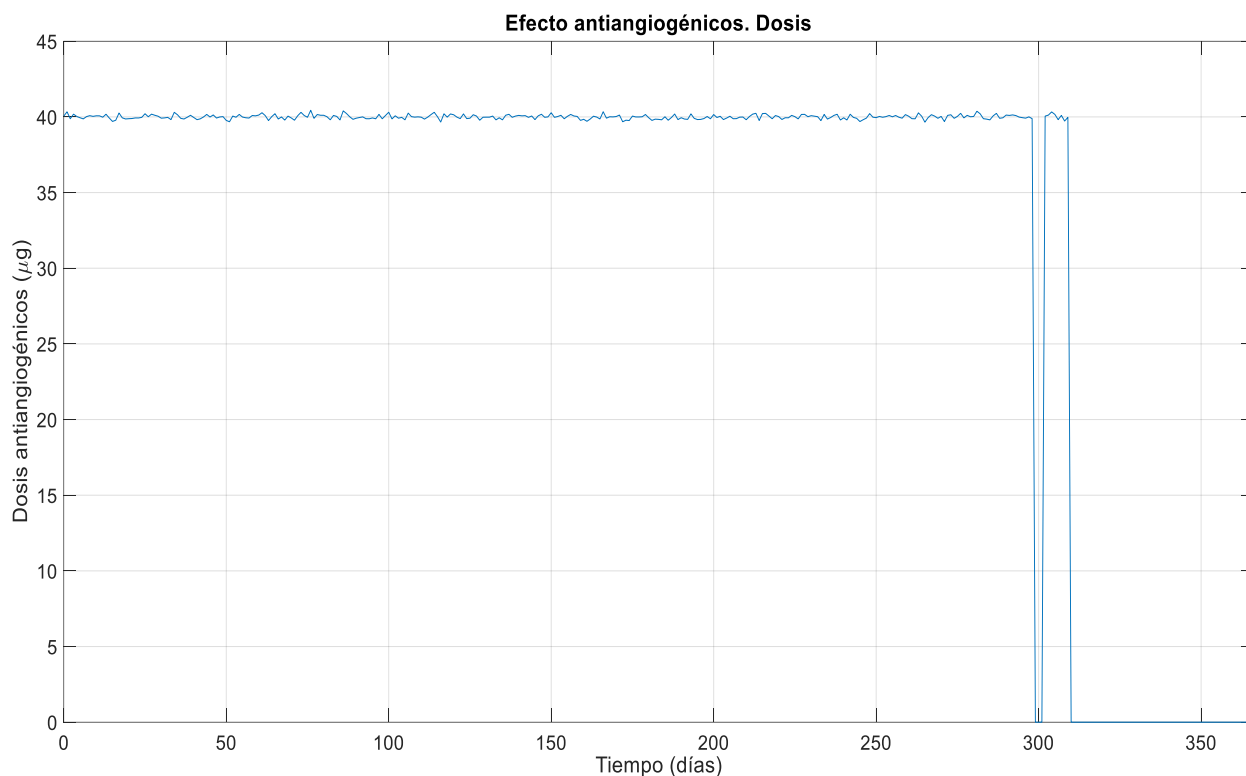


Ilustración 4-9: Dosis de antiangiogénicos administrada (uw).

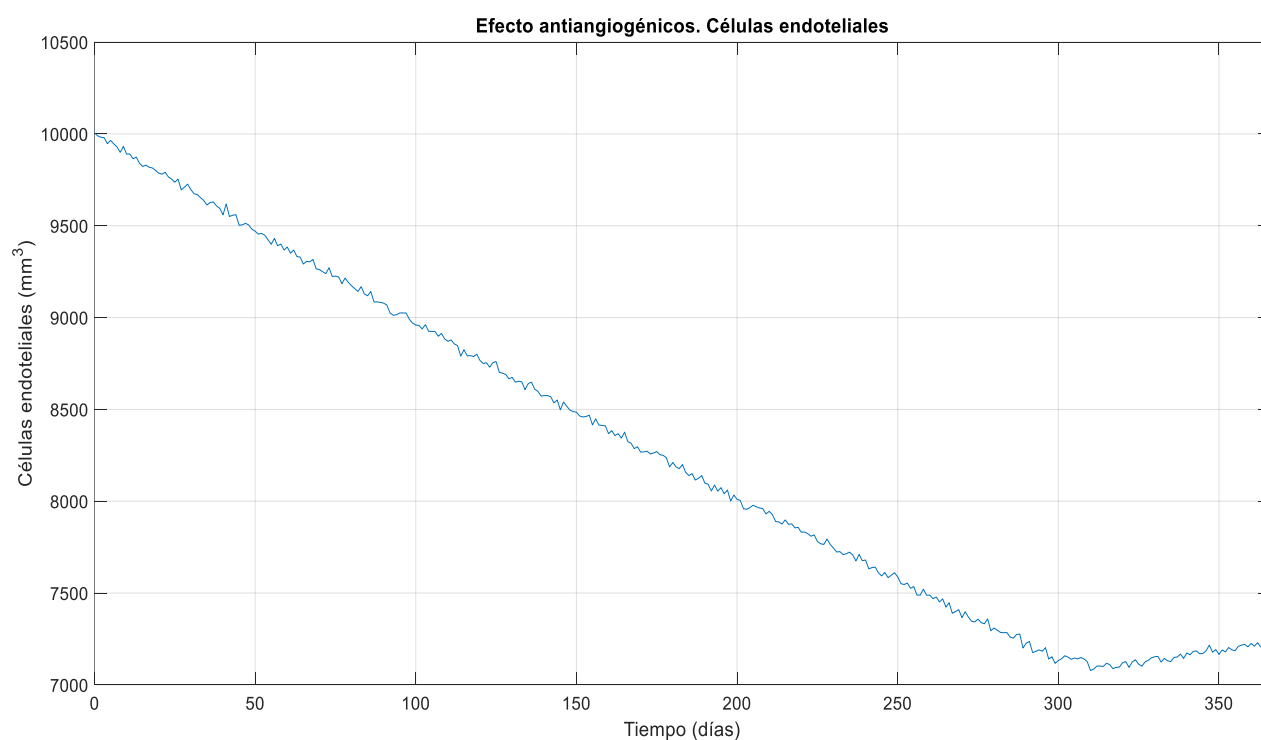


Ilustración 4-10: Evolución de las células endoteliales (Xe).

De las ilustraciones 4-9 y 4-10 puede extraerse que el ciclo de antiangiogénicos administrados nunca llega a alcanzar el límite del 60% del valor inicial de este tipo de células. Ello supone que los efectos secundarios provocados por la administración de esta medicación no serán de gran magnitud, y los beneficios de su uso exceden los posibles perjuicios ocasionados. La gran ventaja que supone este tipo de fármaco es que permite acelerar la reducción del tumor (y aumentarla) sin incurrir en un aumento de la dosis de quimioterapia.

Por último, la evolución temporal de las células sanas:

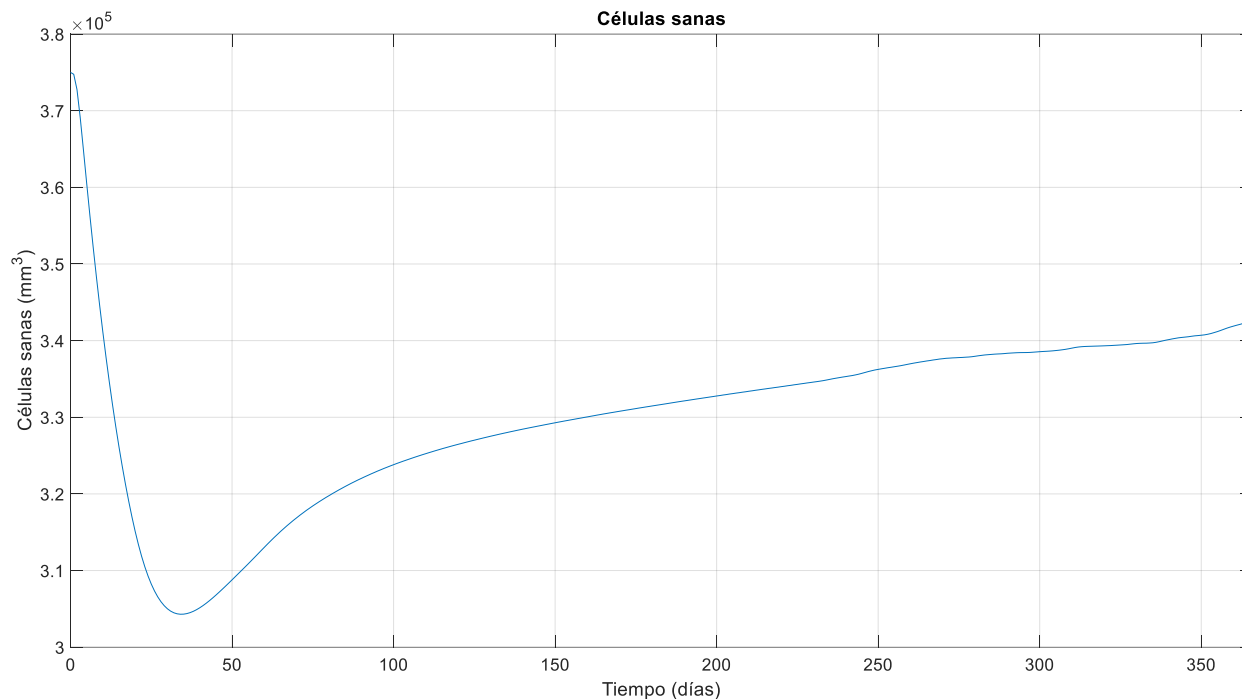


Ilustración 4-11: Evolución temporal de las células endoteliales (X_n).

5 CONCLUSIONES

Este estudio ha seguido la estela de las nuevas tecnologías y estrategias que se están empezando a desarrollar en el tratamiento del cáncer. Todas las innovaciones que consigan mejorar la tasa de supervivencia y el bienestar del paciente conseguirían mejorar y ayudar a muchas personas que se encuentran (o se encontrarán debido a la incidencia creciente de la enfermedad) afectadas por esta patología.

Ha quedado constatado como el uso de un controlador predictivo permita hallar un tratamiento óptimo para el tratamiento de un ratón, según el modelo matemático desarrollado durante el presente documento. Este tratamiento ha acrecentado todo lo posible los beneficios obtenidos, como la reducción de la cantidad de células tumorales, sin incurrir en ciclos demasiado agresivos en los que los efectos secundarios nocivos fueran excesivos.

La piedra angular de este campo de investigación, sin embargo, es el desarrollo de nuevos modelos matemáticos. En efecto, toda esta estrategia carece de valor si los modelos no son cada vez más precisos y completos. Es crucial aumentar la investigación acerca de la interacción entre fármaco y organismo desde un punto de vista matemático e ingenieril. El modelado matemático de estos fenómenos permitiría predecir analíticamente su evolución y conseguir un tratamiento óptimo.

Por otro lado, otro aspecto sumamente importante supone el desarrollo de métodos que permitieran la personalización de las ecuaciones matemáticas del modelo, y, por consiguiente, del tratamiento aplicado al paciente. El ajuste de los parámetros matemáticos permitiría obtener un ciclo de quimioterapia específico a cada persona, aumentando al máximo los beneficios y reduciendo en la mayor medida posible los efectos secundarios. Los modelos genéricos, aunque útiles y válidos en la mayor parte de los casos, no dan lugar a tratamientos óptimos, ya que existirán una serie de factores que afecten al desarrollo de la enfermedad, la interacción entre los fármacos y la medicación, y el progreso del tratamiento.

Es por todo ello que este campo abre una amplia gama de posibilidades de cara a la mejora y optimización de la quimioterapia, siendo necesario una mayor investigación y estudio de sus posibilidades.

Anexo I: Código de Análisis de Montecarlo

```
%TFM MII 2021 Andrés Hernández Rivera
%Montecarlo
run('EJECUTAR_Condiciones_iniciales.m');
switch_v = 0;
switch_q = 0;
close all;
clc;
%% Caso 1: Espaciamiento entre dosis
Dosis_QUIMIO = 75;
Filtro_quimio = 2.5;
Dosis_antiangiogenicos = 0;
Filtro_angiogenicos = 10;
Result_MC_Dias_N = zeros(200,2);
Result_MC_Dias_C = zeros(200,2);
Media_MC_Dias_N = zeros(20,2);
Media_MC_Dias_C = zeros(20,2);
MC_N = 0;
MC_C = 0;
for i=1:1:20
    switch_v = 0;
    switch_q = 1;
    dias_entre_dosis = i;
    if(i==1)

        switch_q = 0;
        dias_entre_dosis = 2;

    end
    for j=1:1:10
        Seed = j*1e4;
        sim('Bucle_abierto');
        Result_MC_Dias_N(10*(i-1)+j,1:2) = [i N(366)];
        Result_MC_Dias_C(10*(i-1)+j,1:2) = [i C(366)];
        MC_N = MC_N + N(366);
        MC_C = MC_C + C(366);
    end
    Media_MC_Dias_N(i,:) = [i MC_N/10];
    Media_MC_Dias_C(i,:) = [i MC_C/10];
    MC_N = 0; MC_C = 0;
end

figure;
subplot(2,1,1);
plot(Result_MC_Dias_N(:,1),Result_MC_Dias_N(:,2),'.');grid;title('Análisis
Monte Carlo. Separación entre dosis (75 \mug) y tamaño final (1 año de
tratamiento). Número de simulaciones: 200');xlabel('Tiempo entre dosis de
quimio (días)');ylabel('Tamaño final del tumor (mm^3)');
hold on
plot(Media_MC_Dias_N(:,1),Media_MC_Dias_N(:,2),'r');
hold off;
ejs=axis();
ejs(1)=1;
ejs(3:4) = [0 1380];
axis(ejs);
subplot(2,1,2);
plot(Result_MC_Dias_C(:,1),Result_MC_Dias_C(:,2),'.');grid;title('Análisis
Monte Carlo. Separación entre dosis (75 \mug) y Linfocitos
```

```

    finales');xlabel('Tiempo entre dosis de quimio (días)');ylabel('Número de
    linfocitos');
    hold on
    plot(Media_MC_Dias_C(:,1),Media_MC_Dias_C(:,2),'r');
    hold off;
    ejs=axis();
    ejs(1)=1;
    ejs(3:4) = [1.75e6 8.2e6];
    axis(ejs);
    disp("Montecarlo 1 Completado");
    %% Caso 2: Variacion de dosis

    switch_v = 0;
    switch_q = 1;
    dias_entre_dosis = 7;
    Filtro_quimio = 2.5;
    Dosis_antiangiogenicos = 0;
    Filtro_angiogenicos = 10;
    Result_MC_Dosis_N = zeros(200,2);
    Result_MC_Dosis_C = zeros(200,2);
    Vector_Dosis =
    [10;25;50;75;100;125;150;175;200;225;250;275;300;350;400;450;500;600;700;800]
    ;
    Media_MC_Dosis_N = zeros(20,2);
    Media_MC_Dosis_C = zeros(20,2);
    MC_N = 0;
    MC_C = 0;
    for i=1:1:20
        Dosis_QUIMIO = Vector_Dosis(i);
        for j=1:1:10
            Seed = j*1e4;
            sim('Bucle_abierto');
            Result_MC_Dosis_N(10*(i-1)+j,1:2) = [Vector_Dosis(i) N(366)];
            Result_MC_Dosis_C(10*(i-1)+j,1:2) = [Vector_Dosis(i) C(366)];
            MC_N = MC_N + N(366);
            MC_C = MC_C + C(366);
        end
        Media_MC_Dosis_N(i,:) = [Vector_Dosis(i) MC_N/10];
        Media_MC_Dosis_C(i,:) = [Vector_Dosis(i) MC_C/10];
        MC_N = 0; MC_C = 0;
    end

    figure;
    subplot(2,1,1);
    plot(Result_MC_Dosis_N(:,1),Result_MC_Dosis_N(:,2),'.');grid;title('Análisis
    Monte Carlo. Dosis semanal y tamaño final (1 año de tratamiento). Número de
    simulaciones: 200');xlabel('Dosis de quimio aplicada (\mug)');ylabel('Tamaño
    final del tumor (mm^3)');
    hold on
    plot(Media_MC_Dosis_N(:,1),Media_MC_Dosis_N(:,2),'r');
    hold off;
    ejs=axis();
    ejs(1) = 10;
    ejs(3:4) = [0 1800];
    axis(ejs);
    subplot(2,1,2);
    plot(Result_MC_Dosis_C(:,1),Result_MC_Dosis_C(:,2),'.');grid;title('Análisis
    Monte Carlo. Dosis semanal y Linfocitos finales');xlabel('Dosis de quimio
    aplicada (\mug)');ylabel('Número de linfocitos');
    hold on
    plot(Media_MC_Dosis_C(:,1),Media_MC_Dosis_C(:,2),'r');
    hold off;

```

```

ejs=axis();
ejs(1) = 10;
ejs(3:4) = [1.2e6 9.3e6];
axis(ejs);
disp("Montecarlo 2 Completado");

%% Caso 3: Dosis trisemanal de antiangiogenicos
switch_v = 1;
switch_q = 1;
dias_entre_dosis = 7;
Dosis_QUIMIO = 25;
Filtro_quimio = 2.5;
Vector_antiangiogenicos =
[0;1;2;3;4;5;7.5;10;25;50;75;100;125;150;175;200;225;250;300;350];
Filtro_angiogenicos = 0.5;
Result_MC_Antiang_N = zeros(200,2);
Result_MC_Antiang_Xe = zeros(200,2);
Media_MC_Antiang_N = zeros(20,2);
Media_MC_Antiang_Xe = zeros(20,2);
MC_N = 0;
MC_Xe = 0;
for i=1:1:20
    for j=1:1:10
        Seed = j*1e4;
        Dosis_antiangiogenicos = Vector_antiangiogenicos(i);
        sim('Bucle_abierto');
        Result_MC_Antiang_N(10*(i-1)+j,1:2) = [Vector_antiangiogenicos(i)
N(366)];
        Result_MC_Antiang_Xe(10*(i-1)+j,1:2) = [Vector_antiangiogenicos(i)
Xe(366)];
        MC_N = MC_N + N(366);
        MC_Xe = MC_Xe + Xe(366);
    end
    Media_MC_Antiang_N(i,:) = [Vector_antiangiogenicos(i) MC_N/10];
    Media_MC_Antiang_Xe(i,:) = [Vector_antiangiogenicos(i) MC_Xe/10];
    MC_N = 0;
    MC_Xe = 0;
end
figure;
subplot(2,1,1);
plot(Result_MC_Antiang_N(:,1),Result_MC_Antiang_N(:,2),'.');grid;title('Análisis Monte Carlo. Dosis trisemanal de antiangiogénicos y tamaño final (Quimio semanal de 25 \mug). Número de simulaciones: 200');xlabel('Dosis de antiangiogénicos aplicada (\mug)');ylabel('Tamaño final del tumor (mm^3)');
hold on
plot(Media_MC_Antiang_N(:,1),Media_MC_Antiang_N(:,2),'r');
hold off;
ejs=axis();
ejs(3:4) = [1150 1410];
axis(ejs);
subplot(2,1,2);
plot(Result_MC_Antiang_Xe(:,1),Result_MC_Antiang_Xe(:,2),'.');grid;title('Análisis Monte Carlo. Dosis semanal y Endoteliales finales (Quimio semanal de 25 \mug)');xlabel('Dosis de antiangiogénicos aplicada (\mug)');ylabel('Volumen de células endoteliales (mm^3)');
hold on
plot(Media_MC_Antiang_Xe(:,1),Media_MC_Antiang_Xe(:,2),'r');
hold off;
ejs=axis();
ejs(3:4) = [7750 10500];
axis(ejs);
disp("Montecarlo 3 Completado");

```

```

%% Caso 4: Volumen de Sangre

switch_v = 0;
switch_q = 1;
dias_entre_dosis = 7;
Filtro_quimio = 2.5;
Dosis_antiangiogenicos = 0;
Filtro_angiogenicos = 10;
Dosis_QUIMIO = 25;
global Volumen_Sangre;
Vector_Sangre =
[7.5;7.65;7.75;7.85;8;8.1;8.25;8.4;8.592;8.7;8.8;8.9;9;9.15;9.25;9.35;9.5;9.6
;9.75;9.85;10];
Result_MC_Sangre_N = zeros(size(Vector_Sangre,1)*10,2);
Media_MC_Sangre_N = zeros(20,2);
MC_N = 0;
for i = 1:1:size(Vector_Sangre,1)
    Volumen_Sangre = Vector_Sangre(i);
    for j=1:1:10
        Seed = j*1e4;
        sim('Bucle_abierto');
        Result_MC_Sangre_N(10*(i-1)+j,1:2) = [Vector_Sangre(i) N(366)];
        MC_N = MC_N + N(366);
    end
    Media_MC_Sangre_N(i,:) = [Vector_Sangre(i) MC_N/10];
    MC_N = 0;
end
figure;
plot(Result_MC_Sangre_N(:,1),Result_MC_Sangre_N(:,2),'.');grid;title('Análisis Monte Carlo. Volumen de sangre y tamaño final (Quimio semanal de 25 \mug). Número de simulaciones: 210');xlabel('Volumen de Sangre (mL)');ylabel('Tamaño final del tumor (mm^3)');
hold on
plot(Media_MC_Sangre_N(:,1),Media_MC_Sangre_N(:,2),'r');
hold off;
ejs=axis();
ejs(1)=Vector_Sangre(1);
ejs(3:4) = [1280 1500];
axis(ejs);
disp("Montecarlo 4 Completado");

```


Bibliografía

- [1] Sociedad Española de Oncología Médica, 2020. Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica.
- [2] Instituto Nacional del Cáncer. 2021. Inhibidores de la angiogénesis. [online] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
- [3] Chen, T., Kirkby, N. and Jena, R., 2012. Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(3), pp.973-983.
- [4] Khalili, P. and Vatankhah, R., 2019. Derivation of an optimal trajectory and nonlinear adaptive controller design for drug delivery in cancerous tumor chemotherapy. *Computers in Biology and Medicine*, 109, pp.195-206.
- [5] Mediano Rambla, M. and Corral Jaime, J., 2013. Antiangiogénicos. Anticuerpos monoclonales. Unidad de Gestión de Oncología Integral. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- [6] Chan, T., Hsu, C., Pai, V., Liao, W., Huang, S., Tan, K., Yen, C., Hsu, S., Chen, W., Shan, Y., Li, C., Lee, M., Jiang, K., Chu, J., Lien, G., Weaver, V. and Tsai, K., 2016. Metronomic chemotherapy prevents therapy-induced stromal activation and induction of tumor-initiating cells. *Journal of Experimental Medicine*, 213(13), pp.2967-2988.
- [7] Alarcón, T., Byrne, H. and Maini, P., 2003. A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225(2), pp.257-274.
- [8] Cappuccio, A., Castiglione, F. and Piccoli, B., 2007. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 209(1), pp.1-13.
- [9] Lodhi, I., Ahmad, I., Uneeb, M. and Liaquat, M., 2019. Nonlinear Control for Growth of Cancerous Tumor Cells. *IEEE Access*, 7, pp.177628-177636.
- [10] Piotrowska, M. and Bodnar, M., 2018. Influence of distributed delays on the dynamics of a generalized immune system cancerous cells interactions model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 54, pp.389-415.
- [11] QI, A., 1988. Multiple solutions of a model describing cancerous growth. *Bulletin of Mathematical Biology*, 50(1), pp.1-17.
- [12] Swanson, K., Bridge, C., Murray, J. and Alvord, E., 2003. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), pp.1-10.
- [13] Hernández-Rivera A., Zafra-Cabeza A. Simulado y control automático del crecimiento tumoral. (Trabajo Fin de Grado). Universidad de Sevilla. Sevilla. España. (2019)